

PCT/JP2004/012563

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

02.09.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年10月29日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-369547  
[ST. 10/C]: [JP2003-369547]

RECEIVED	
21 OCT 2004	
WIPO	PCT

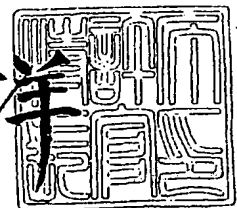
出 願 人  
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年10月 8日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号 出証特2004-3090771

【書類名】 特許願  
【整理番号】 RSJP-30  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
C07D265/00

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 竹内 淳

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 板谷 敏

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 辰巳 正

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 中山 孝介

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 藤田 学

【特許出願人】  
【識別番号】 000185983  
【住所又は居所】 大阪府大阪府中央区道修町二丁目1番5号  
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 029595  
【納付金額】 21,000円

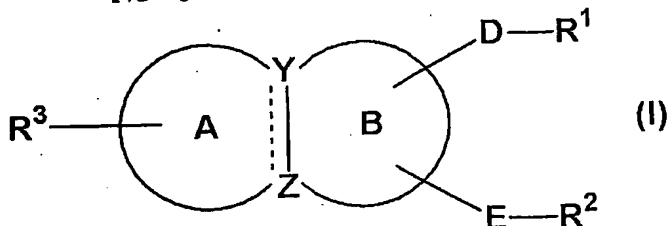
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

一般式 (I)

【化1】



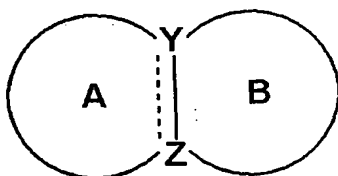
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して、保護されていてもよい酸性基を表わし、 $D$  および  $E$  は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1～8 のスペーサーを表わし、 $R^3$  は置換基を表わし、環 A はさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、環 B はさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、 $Y$  および  $Z$  は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表わし、

【化2】

は、単結合または二重結合を表わす (ただし、 $Y$  および  $Z$  が窒素原子を表わすときは、該結合は単結合を表わす。)) で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項2】

【化3】

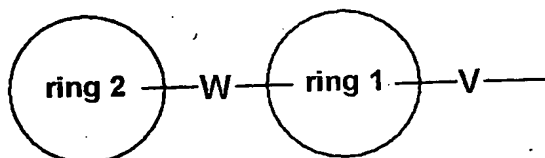


が 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロキノリン、4H-1, 4-ベンズオキサジン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、シンノリン、フタラジン、4(1H)-キノリノン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、または 2(1H)-キノリノン環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項3】

 $R^3$  が

【化4】

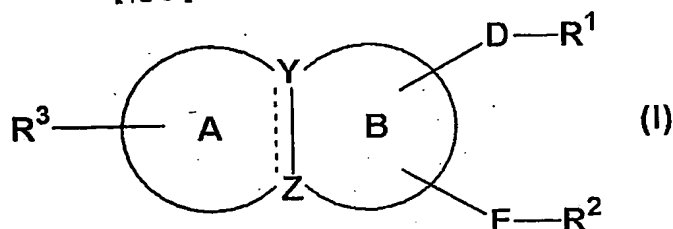


(基中、リング 1 は置換基を有していてもよい環状基を表わし、 $V$  は結合手または主鎖の原子数 1～8 のスペーサーを表わし、リング 2 は置換基を有していてもよい環状基を表わし、 $W$  は結合手または主鎖の原子数 1～8 のスペーサーを表わす。) である請求項 1 記載の化合物。

【請求項4】

一般式 (I)

【化5】



(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項5】

cysLT<sub>2</sub> 受容体拮抗剤である請求項4記載の組成物。

【請求項6】

呼吸器疾患の予防および／または治療剤である請求項4記載の組成物。

【請求項7】

呼吸器疾患が喘息、または慢性閉塞性肺疾患である請求項6記載の組成物。

【請求項8】

請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、cysLT<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬および交感神経刺激薬から選択される1種または2種以上とを組み合わせる医薬。

【請求項9】

請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるcysLT<sub>2</sub> 受容体を拮抗する方法。

【請求項10】

呼吸器疾患の予防および／または治療方法である請求項9記載の方法。

【請求項11】

cysLT<sub>2</sub> 受容体拮抗剤を製造するための請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

【請求項12】

呼吸器疾患の予防および／または治療剤を製造するための使用である請求項11記載の使用。

【請求項13】

cysLT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物を含有してなる医薬組成物。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】縮環化合物およびその用途

## 【技術分野】

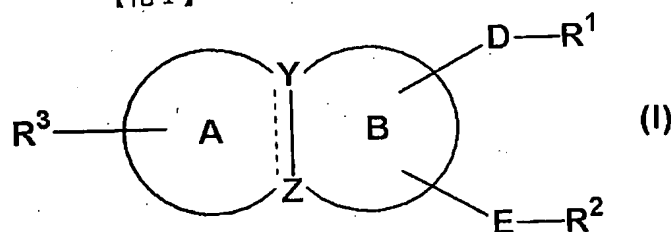
【0001】

本発明は、

(1) 一般式 (I)

【0002】

【化1】



【0003】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および  
(2) 一般式 (I) で示される化合物を含有してなる  $cysLT_2$  受容体拮抗剤に関する。

## 【背景技術】

【0004】

気管支喘息は気道の収縮や炎症により気道が狭窄し、発作性の咳、喘鳴、および呼吸困難を示す病態である。その治療薬としては強力な抗炎症作用を有する吸入ステロイド、気管支拡張薬である  $\beta$  刺激薬やテオフィリン、そしてメディエーターの作用を抑制する抗アレルギー薬が用いられている。気管支喘息には種々のケミカルメディエーターが関与することが知られているが、その中でもシステイニルロイコトリエン ( $cysLTs$ ) はヒスタミンと比較して約 1000 倍強い気道収縮作用を有している。さらに、 $cysLTs$  は気道において炎症細胞浸潤を主体とした気道炎症の誘発、気道過敏性亢進および気道における粘液分泌を促進する作用を有しており、気管支喘息の基本病態に深く関与している。

【0005】

$cysLTs$  はアラキドン酸の 5-リポキシゲナーゼ代謝産物である生体内の生理活性物質である。 $cysLTs$  には少なくとも 2 種類の受容体が存在し、これまでに  $cysLT_1$  受容体と  $cysLT_2$  受容体がクローニングされている (Nature, 399, 789-793, 1999; J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000)。 $cysLT_1$  受容体は主に気道平滑筋に発現しており、気管支喘息の発症に深く関わっている (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 163, 226-233, 2001)。現在上市されているロイコトリエン (LT) 拮抗薬 (プラニルカスト水和物、モンテルカストナトリウムおよびザフィルルカスト) は選択的な  $cysLT_1$  受容体の拮抗薬であり (Nature, 399, 789-793, 1999)、種々の症状や呼吸機能を改善する有用な気管支喘息治療剤である。しかしながら、現在上市されている LT 受容体拮抗薬は重症よりも軽症および中等症の気管支喘息により奏効すること、また軽症および中等症の中でも薬剤の有効性を示さない非奏効例が存在することが知られている。

【0006】

一方、新しくクローニングされた  $cysLT_2$  受容体は  $cysLT_1$  受容体と同様に  $LT_4$ 、 $LT_4$  および  $LT_4$  をリガンドとし、気管支平滑筋に発現していることが報告されている (J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000; Am. J. Respir. Crit. Care Med., 164, 2098-2101, 2001)。しかしながら、病態における  $cysLT_2$  受容体の機能や役割はほとんど解明されていない。

【0007】

そこで、 $cysLT_2$  受容体が  $cysLT_1$  受容体と同様に、気管支平滑筋の収縮、気道炎症、気道過敏性および気道での粘液分泌に関与するとすれば、 $cysLT_2$  受容体を

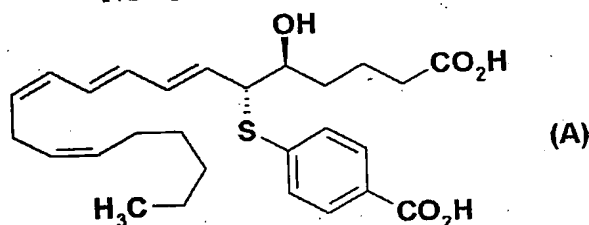
拮抗することで、既存のLT受容体拮抗薬より有用な呼吸器疾患治療剤が創出できると考えられる。例えば、より重症な気管支喘息患者や既存のLT受容体拮抗薬の非奏効例に対して有効性を示すことが期待できる。

【0008】

非特許文献1には、式(A)

【0009】

【化2】



【0010】

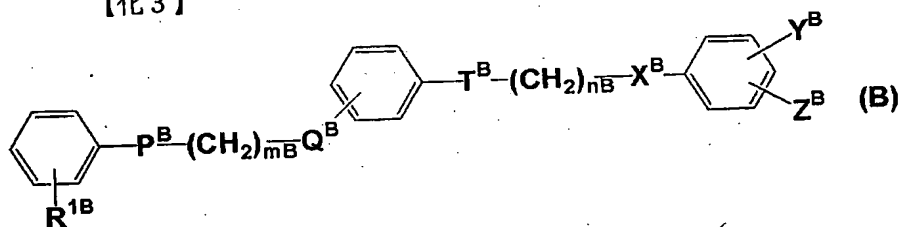
で示される化合物が、cysLT<sub>1</sub>受容体とcysLT<sub>2</sub>受容体に拮抗することが記載されている。

【0011】

また、特許文献1には、一般式(B)

【0012】

【化3】



【0013】

(式中、R<sup>1B</sup>は水素、炭素数が最高6のアルキルを示すか、又は置換フェニルを示し、P<sup>B</sup>及びQ<sup>B</sup>はそれぞれ酸素、硫黄又は結合を示し、X<sup>B</sup>は酸素、硫黄又は-CONH-を示し、T<sup>B</sup>はエチレン基、酸素、硫黄又は結合を示し、Y<sup>B</sup>は基-COOH、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>3B</sup>または-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>3B</sup>を示し、Z<sup>B</sup>は式-COOH、COR<sup>4B</sup>、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>pB</sub>CO<sub>2</sub>H、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>pB</sub>CO<sub>2</sub>H、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>pB</sub>CO<sub>2</sub>H、NO<sub>2</sub>、-CONHW<sup>B</sup>CO<sub>2</sub>H又は-NHW<sup>B</sup>CO<sub>2</sub>Hの基を示し、mBは0~6の整数であり、nBは0~4の整数である。)で示される安息香酸誘導体が、呼吸器疾患の処置に有用なロイコトリエン拮抗作用を有し、cysLT<sub>1</sub>受容体とcysLT<sub>2</sub>受容体に拮抗する旨が記載されている。

【0014】

さらに、非特許文献2には、虚血性疾患や炎症性疾患を臨床ターゲットとした化合物であるDUO-LTが、cysLT<sub>1</sub>およびcysLT<sub>2</sub>受容体に拮抗すると記載されている。

【0015】

【特許文献1】特開平9-169712公報

【非特許文献1】モレキュラー ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、(米国)、2000年、58巻、p. 1601-1608

【非特許文献2】第98回 米国胸部疾患学会プログラム、(米国)、2002年、D38、F4

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

前記したように、現在上市されているLT受容体拮抗薬は軽症および中等症の気管支喘息に奏効すること、また軽症および中等症の中でも薬剤の有効性を示さない非奏効例が存在することが知られている。したがって、現状よりも高い有効性が期待できる呼吸器疾患治療剤が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明者らは上記の課題に鑑み鋭意検討した結果、一般式(I)で示されるcysLT<sub>2</sub>受容体に拮抗する化合物が、有用な呼吸器疾患治療剤になることを見出し、本発明を完成した。

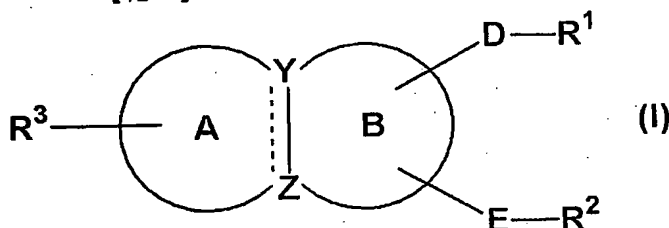
【0018】

すなわち、本発明は、

(1) 一般式(I)

【0019】

【化4】



【0020】

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、保護されていてもよい酸性基を表わし、DおよびEは、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1~8のスペーサーを表わし、R<sup>3</sup>は置換基を表わし、環Aはさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、YおよびZは、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表わし、

【0021】

【化5】

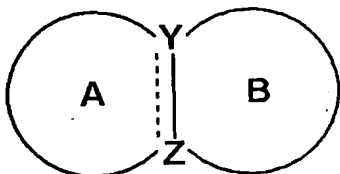
【0022】

は、単結合または二重結合を表わす(ただし、Yおよび/またはZが窒素原子を表わすとき、該結合は単結合を表わす。))で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

(2)

【0023】

【化6】



【0024】

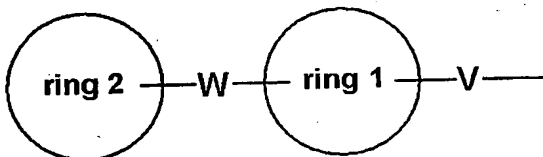
が3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2-ジヒドロキノリン、4H-1,4-ベンズオキサジン、4H-1,4-ベンゾチアジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、シンノリン、フタラジン、4(1H)-キノリノン、3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、または2(1H)-キノリノン環である前項(

1) 記載の化合物、

(3)  $R^3$  が

【0025】

【化7】



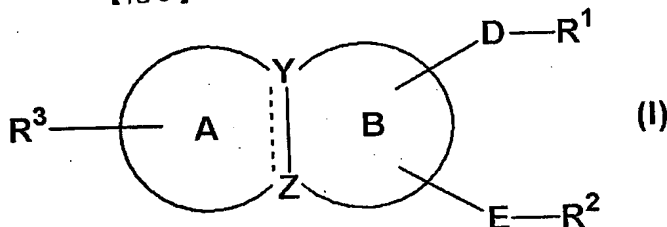
【0026】

(基中、リング1は置換基を有していてもよい環状基を表わし、Vは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わし、リング2は置換基を有していてもよい環状基を表わし、Wは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わす。)である前項(1)記載の化合物、

(4) 一般式(I)

【0027】

【化8】



【0028】

(式中、すべての記号は(1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

(5)  $cysLT_2$  受容体拮抗剤である前項(4)記載の組成物、

(6) 呼吸器疾患の予防および/または治療剤である前項(4)記載の組成物、

(7) 呼吸器疾患が喘息、または慢性閉塞性肺疾患である前項(6)記載の組成物、

(8) 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、 $cysLT_1$  受容体拮抗剤、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬および交感神経刺激薬から選択される1種または2種以上とを組み合わせてなる医薬、

(9) 前項(1)記載の一般式(I)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における $cysLT_2$  受容体を拮抗する方法、

(10) 呼吸器疾患の予防および/または治療方法である前項(9)記載の方法、

(11)  $cysLT_2$  受容体拮抗剤を製造するための前項(1)記載の一般式(I)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、

(12) 呼吸器疾患の予防および/または治療剤を製造するための使用である前項(1)記載の使用、

(13)  $cysLT_2$  受容体拮抗作用を有する化合物を含有してなる医薬組成物に関する。

【0029】

本明細書中、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」とは、C3～15の炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、



二環または三環式芳香族性複素環を意味する。

【0030】

本明細書中で用いるC3～15の炭素環には、C3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

【0031】

本明細書中で用いる酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピラゾロピリジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロ

イソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインドゾール、パーヒドロインドゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ[4.4]ノナン、オキサザスピロ[4.4]ノナン、ジオキサスピロ[4.4]ノナン、アザスピロ[4.5]デカン、チアスピロ[4.5]デカン、ジチアスピロ[4.5]デカン、ジオキサスピロ[4.5]デカン、オキサザスピロ[4.5]デカン、アザスピロ[5.5]ウンデカン、オキサスピロ[5.5]ウンデカン、ジオキサスピロ[5.5]ウンデカン、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、アザビシクロ[3.2.1]オクタン、オキサビシクロ[3.2.1]オクタン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン、ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ヘキサヒドロアゼピノインドール、オキサアザスピロ[2.5]オクタン、ヘキサヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロピラゾロピリダゼピン、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、またはテトラヒドロピラゾロナフチリジン環等が挙げられる。

#### 【0032】

本明細書中、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」としては、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシ基、(12)アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1~6アルコキシカルボニル基等)、(13)

スルホ ( $-SO_3H$ ) 基、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20) $-B(OH)_2$  基、(21)ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(22)アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1~4アルキルスルフィニル基等)、(23)芳香環スルフィニル基 (例えば、フェニルスルフィニル等のC6~10芳香環スルフィニル基等)、(24)アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1~4アルキルスルホニル基等)、(25)芳香環スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等のC6~10芳香環スルホニル基等)、(26)アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1~6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC6~10芳香環カルボニル基等)、(27)オキシ基、(28)チオキシ基、(29)(C1~6アルコキシイミノ)メチル基 (例えば、(メトキシイミノ)メチル基等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個置換していてもよい。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC1~20アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、アジド基、モノーまたはジ- C1~6アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、*N*-芳香環アミノ基 (例えば、*N*-フェニルアミノ基等)、*N*-芳香環-*N*-アルキルアミノ基 (例えば、*N*-フェニル-*N*-メチルアミノ基、*N*-フェニル-*N*-エチルアミノ基、*N*-フェニル-*N*-プロピルアミノ基、*N*-フェニル-*N*-ブチルアミノ基、*N*-フェニル-*N*-ペンチルアミノ基、*N*-フェニル-*N*-ヘキシルアミノ基等)、アシルアミノ基、*N*-アシル-*N*-アルキルアミノ基、C1~6アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C3~7シクロアルキル-C1~6アルコキシ基 (例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等)、C3~7シクロアルキルオキシ基 (例えば、シクロヘキシルオキシ基等)、C7~15アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等)、フェノキシ基、C1~6アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等)、C1~6アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1~4アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1~4アルキルスルホニル基等)、芳香環スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等のC6~10芳香環スルホニル基等)、アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1~6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC6~10芳香環カルボニル基等)、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここで、アルキル基の置換基としてのアシルアミノ基および*N*-アシル-*N*-(C1~6アルキル)アミノ基におけるアシル基は、後述する置換基としての「保護されていてもよい水酸基」、「保護されていてもよいメルカプト基」および「保護されていてもよいアミノ基」における保護基としてのアシル基と同じ意味を表わす。*N*-アシル-*N*-アルキルアミノ基における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC1~20アルキル基等が挙げられる。アルキル基の置換基としての炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されて

いてもよいC3~15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロヘンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての炭素環の置換基としては、C1~8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノ-またはジ-C1~6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C1~6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C1~6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1~6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1~4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、トリハロメチル基(例えば、トリフルオロメチル等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。アルキル基の置換基としての複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、3~15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β-カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チア

ンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換

基としての複素環の置換基としては、C1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ- C1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖状または分岐状のC2～20アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状または分岐状のC2～20アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えばスピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここで炭素環の置換基としては、例えばC1～4アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等）、C2～4アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル等）、C2～4アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、水酸基、C1～4アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、C1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、メルカプト基、C1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、アミノ基、モノーまたはジ- C1～4アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）、トリハロメトキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ等）、トリハロメオロメチル等）、トリハロメチルチオ基（例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ジハロメチルチオ基（例えば、ジフルオロメチルチオ等）、置換基を有していてもよい環状基、シアノ基、ニトロ基等が挙げ

られ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここで、置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環の置換基としての置換基を有していてもよい環状基は、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環の置換基としての置換基を有していてもよい環状基の置換基は、前記置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」の置換基としての炭素環の置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサナンテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒド

ロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサ  
 ジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチ  
 アジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、  
 テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチ  
 アゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、  
 テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン  
 、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベン  
 ゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチ  
 オフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイ  
 ソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリ  
 ン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロ  
 イソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン  
 、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド  
 ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキ  
 サリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒド  
 ロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、  
 ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベ  
 ンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒ  
 ドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、  
 ジ

ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここで複素環の置換基は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。置換基としての「保護されていてもよい水酸基」、「保護されていてもよいメルカプト基」および「保護されていてもよいアミノ基」における保護基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基（前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環基（前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環基（前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～4 アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10 芳香環スルホニル基等）、アシル基等が挙げられる。ここでアシル基としては、(1)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基、(5)置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニルは、前記「置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニルは、前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基を有していてもよい炭素環と同一の意味を表わす。



もよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環は、前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C1~4アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等）、N、N-ジC1~4アルキルカルバモイル（例えば、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N、N-ジプロピルカルバモイル、N、N-ジブチルカルバモイル等）、1-ピペリジルカルボニル基等が挙げられる。置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、例えば、無置換のスルファモイル基、N-モノ-C1~4アルキルスルファモイル（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等）、N、N-ジC1~4アルキルスルファモイル（例えば、N、N-ジメチルスルファモイル、N、N-ジエチルスルファモイル、N、N-ジプロピルスルファモイル、N、N-ジブチルスルファモイル等）等が挙げられる。

#### 【0033】

本明細書中、Bで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における環状基と同じ意味を表わす。

#### 【0034】

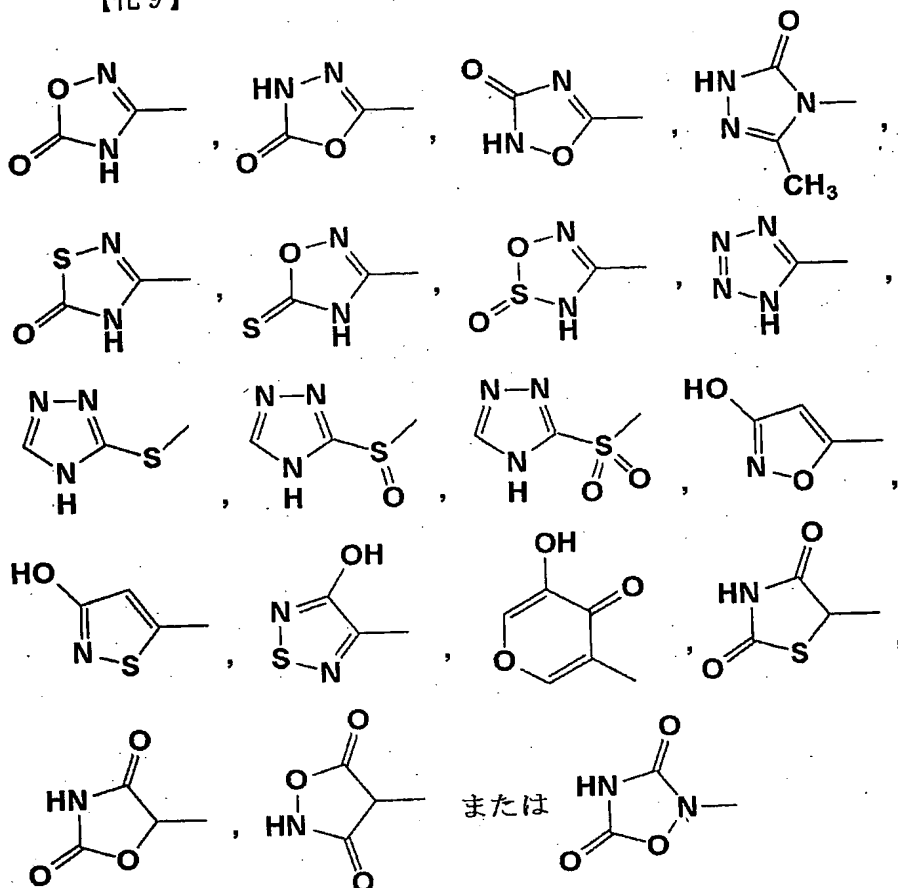
本明細書中、Bで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

#### 【0035】

本明細書中、 $R^1$  および  $R^2$  で示される「酸性基」とは、「保護基によって保護されていてもよい酸性基」を意味する。保護基によって保護されていてもよい酸性基における「酸性基」としては、例えば、カルボキシ基 ( $-\text{COOH}$ )、ヒドロキサム酸 ( $-\text{CONHOH}$ )、アシルシアナミド基 ( $-\text{CONHCN}$ )、スルホ ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ) 基、スルホンアミド基 ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  または  $-\text{NR}^{100}\text{SO}_3\text{H}$  ( $R^{100}$  は水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。))、アシルスルホンアミド基 ( $-\text{CONHSO}_2 R^{100}$  または  $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{100}$  ( $R^{100}$  は前記と同じ意味を表わす。))、ホスホノ基 ( $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ )、ホスフィニコ基 ( $=\text{P}(=\text{O})(\text{OH})$ )、アミノ (ヒドロキシ) ホスホリル基 ( $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{NH}_2)$ )、フェノール基 ( $-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ) または脱プロトン化しうる水素原子を有する含複素環残基等の各種プレnstेटド酸等が挙げられる。「プレnstेटド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを意味する。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含複素環残基」としては、例えば

#### 【0036】

## 【化9】



## 【0037】

等が挙げられる。

## 【0038】

保護基によって保護されていてもよい酸性基における「保護基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、1-ピペリジニル基または4-モルホリニル基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の炭素数1ないし15のアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3ないし8のシクロアルキル基、例えばビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル等の炭素数2ないし10のアルケニル基、例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等の炭素数2ないし10のアルキニル基、例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の炭素数3ないし10のシクロアルケニル基、例えばフェニル、ナフチル等の炭素数6ないし14のアリール基、例えばベンジル、フェニルエチル等の炭素数7ないし16のアラルキル基、例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1-メチル-1-シクロヘキシルメチル等の（炭素数3ないし8のシクロアルキル）-（炭素数1ないし4のアルキル）基等が挙げられる。また、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば(1)ニトロ、(2)水酸基、(3)オキソ、(4)チオキソ、(5)シアノ、(6)カルバモイル、(7)N-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルアミノカルボニル、

フェニルアミノカルボニル等の炭素数1ないし8の炭化水素等で置換されたアミノカルボニル、(8)カルボキシ、(9)例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の炭素数1ないし4のアルコキシカルボニル、(10)スルホ( $-SO_3H$ )基、(11)例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、(12)例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ等の炭素数1ないし4の低級アルコキシ、(13)フェノキシ、(14)例えばo-、m-またはp-クロロフェノキシ、o-、m-またはp-ブromoフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、(15)例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、t-ブチルチオ等の炭素数1ないし4の低級アルキルチオ、(16)フェニルチオ、(17)例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の炭素数1ないし4の低級アルキルスルフィニル、(18)例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の炭素数1ないし4の低級アルキルスルホニル、(19)アミノ、(20)例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等の炭素数1ないし6の低級アシルアミノ、(21)例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ等の炭化水素基で置換された第1または第2アミノ(ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わし、オキソ、アミノ、カルバモイル等で置換されていてもよい。)、(22)例えばホルミル、アセチル等の炭素数1ないし4の低級アシル、(23)ベンゾイル、(24)(a)例えば臭素、塩素、フッ素等のハロゲン、(b)オキソ、ヒドロキシ等で置換されていてもよい、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等の炭化水素基(ここで、この「炭化水素基」は前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(c)例えばo-、m-またはp-クロロフェノキシ、o-、m-またはp-ブromoフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、および(d)オキソ等から選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-、4-または5-ピラゾリル、4-テトラヒドロピラニル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、1,2,3-または1,2,4-トリアゾリル、1Hまたは2H-テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダニル、キノリル、イソキノリル、インドリル等の炭素原子以外に酸素、硫黄、窒素等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員複素環基、及び(25)例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等の炭素数1ないし10のハロアルキル基、(26)ヒドロキシイミノ基、または(27)例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等のアルキルオキシイミノ基等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)から(27)から選ばれた1ないし5個の置換基を有していてもよいほか、「炭化水素基」がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはアラルキル基である場合は例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素数1ないし4の低級アルキルを置換基として1~4個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なってもよい。

#### 【0039】

保護基によって保護されていてもよい酸性基における「保護基」としての「保護されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の保護基としては、前記に定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

#### 【0040】

保護基によって保護されていてもよい酸性基における「保護基」としての「炭素数1ないし6のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

#### 【0041】

$R^1$  および  $R^2$  で示される「保護されていてもよい酸性基」には、例えば、メトキシカ

ルボニルやエトキシカルボニル等のエステル基や、カルバモイル等のアミド基も含まれる

【 0 0 4 2 】

【0042】  
本明細書中、DおよびEで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基(—CH<sub>2</sub>—)、置換基を有していてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—から選ばれる1～8個からなる2価基等が挙げられる。ここで、メチレン基の置換基および窒素原子の置換基としては、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。具体的には、例えば、—CR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>—、—NR<sup>103</sup>—、—CO—、—O—、—S—、—NR<sup>103</sup>CO—、—CONR<sup>103</sup>—、—NR<sup>103</sup>COCR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>—、—CONR<sup>103</sup>CR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>—、—C(R<sup>101</sup>)=C(R<sup>102</sup>)—、—C≡C—(式中、R<sup>101</sup>～R<sup>103</sup>は、水素原子または前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

【0043】

【0043】  
本明細書中、R<sup>3</sup>で示される「置換基」としては、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシ基、(12)アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1～6アルコキシカルボニル基等）、(13)スルホ（-SO<sub>3</sub>H）基、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20)-B(OH)<sub>2</sub>基、(21)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(22)アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1～4アルキルスルフィニル基等）、(23)芳香環スルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル等のC6～10芳香環スルフィニル基等）、(24)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等）、(25)芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニル基等）、(26)アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1～6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC6～10芳香環カルボニル基等）、(27)オキソ基、(28)チオキソ基、(29)(C1～6アルコキシイミノ)メチル基（例えば、(メトキシイミノ)メチル基等）、

(30)

【 0 0 4 4 】

【化 1 0】

**ring 1**

**-v**

【 0 0 4 5 】

【0045】  
(基中、リング1は置換基を有していてもよい環状基を表わし、Vは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わす。)等が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

[illegible]

換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基は、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」のそれらと同じ意味を表わす。

## 【0047】

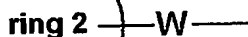
本明細書中、リング1で示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における環状基と同じ意味を表わす。

## 【0048】

本明細書中、リング1で示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」としては、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カルボキシ基、(12)アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1～6アルコキシカルボニル基等）、(13)スルホ（ $-SO_3H$ ）基、(14)スルフィノ基、(15)ホスホノ基、(16)ニトロ基、(17)シアノ基、(18)アミジノ基、(19)イミノ基、(20) $-B(OH)_2$ 基、(21)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(22)アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1～4アルキルスルフィニル基等）、(23)芳香環スルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル等のC6～10芳香環スルフィニル基等）、(24)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等）、(25)芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニル基等）、(26)アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1～6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC6～10芳香環カルボニル基等）、(27)オキシ基、(28)チオキシ基、(29)(C1～6アルコキシイミノ)メチル基（例えば、(メトキシイミノ)メチル基等）、(30)

## 【0049】

## 【化11】



## 【0050】

(基中、リング2は置換基を有していてもよい環状基を表わし、Wは結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表わす。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個置換していてもよい。

## 【0051】

本明細書中、リング1で示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」としての(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環基、(5)置換基を有していてもよい複素環基、(6)保護されていてもよい水酸基、(7)保護されていてもよいメルカプト基、(8)保護されていてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基は、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」のそれらと同じ意味を表わす。

## 【0052】

本明細書中、リング2で示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における環状基と同じ意味を表わす。

## 【0053】

本明細書中、リング2で示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

## 【0054】

本明細書中、Vで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」は、前記DおよびEで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」と同じ意味を表わす。

## 【0055】

本明細書中、Wで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」は、前記DおよびEで示される「主鎖の原子数1～8のスペーサー」と同じ意味を表わす。

## 【0056】

環Aとして好ましくは、C3～15の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、C3～8の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環であり、さらに好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、またはベンゼン環である。

## 【0057】

環Bとして好ましくは、C3～15の単環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～8員の単環式芳香族性複素環であり、さらに好ましくは、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール

ル(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、またはジチアン環である。

【0058】

Yとして好ましくは、炭素原子である。

【0059】

Zとして好ましくは、炭素原子である。

【0060】

【化12】

-----  
【0061】

として好ましくは、二重結合である。

【0062】

R<sup>1</sup>として好ましくは、カルボキシ基、アシルスルホンアミド基、トリアゾリルスルフィニル基、トリアゾリルスルホニル基、ヒドロキシイソチアゾリル基、ヒドロキシチアジアゾリル基またはテトラゾリル基であり、より好ましくはカルボキシ基、アシルスルホンアミド基またはテトラゾリル基である。

【0063】

R<sup>2</sup>として好ましくは、カルボキシ基、アシルスルホンアミド基、トリアゾリルスルフィニル基、トリアゾリルスルホニル基、ヒドロキシイソチアゾリル基、ヒドロキシチアジアゾリル基またはテトラゾリル基であり、より好ましくはカルボキシ基、アシルスルホンアミド基またはテトラゾリル基である。

【0064】

Dとして好ましくは、結合手または主鎖の原子数1~5のスペーサーであり、より好ましくは、結合手、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基(-CH<sub>2</sub>-)、置換基を有していてもよい窒素原子(-NH-)、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-から選ばれる1~5個からなる2価基であり、さらに好ましくは、結合手、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-である。

【0065】

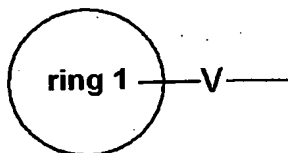
Eとして好ましくは、結合手または主鎖の原子数1~5のスペーサーであり、より好ましくは、結合手、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基(-CH<sub>2</sub>-)、置換基を有していてもよい窒素原子(-NH-)、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-から選ばれる1~5個からなる2価基であり、さらに好ましくは、結合手、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-である。

【0066】

R<sup>3</sup>として好ましくは、

【0067】

【化13】

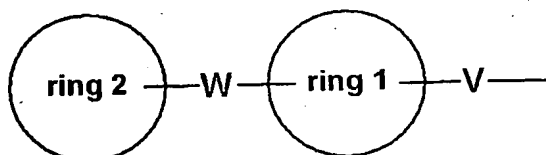


【0068】

(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) であり、より好ましくは、

【0069】

【化14】



【0070】

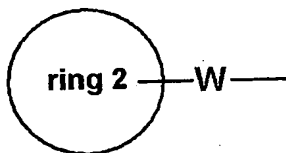
(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である。

【0071】

リング1の置換基として好ましくは、

【0072】

【化15】

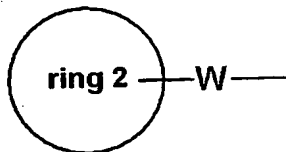


【0073】

(基中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または任意の1ないし3個の炭素原子が酸素原子、硫黄原子、ハロゲン原子、窒素原子、ベンゼン環、チオフェン環、炭素数4～7の炭素環、カルボニル基、カルボニルオキシ基、水酸基、カルボキシ基、アジド基、ニトロ基で置き換えられていてもよい炭素数1～20の直鎖または分岐鎖のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であり、より好ましくは、

【0074】

【化16】



【0075】

(基中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または任意の1ないし2個の炭素原子が酸素原子、硫黄原子、ベンゼン環、チオフェン環、炭素数4～7の炭素環、水酸基で置き換えられていてもよい炭素数1～10の直鎖または分岐鎖のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であり、さらに好ましくは、

【0076】



【化17】


 ring 2 — W —

【0077】

(基中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または任意の1ないし2個の炭素原子が酸素原子、ベンゼン環、炭素数5～7の炭素環で置き換えられていてもよい炭素数1～10の直鎖または分岐鎖のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であり、最も好ましくは、

【0078】

【化18】


 ring 2 — W —

【0079】

(基中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-ブチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、n-オクチルオキシ基、n-ノニルオキシ基、(2E)-2-ペンテニルオキシ基、(2E)-2-ヘキセニルオキシ基、(2E)-2-ヘプテニルオキシ基、(2E)-2-オクテニルオキシ基、(2E)-2-ノネニルオキシ基、7-オクテニルオキシ基、2-オクチニルオキシ基、(2E)-2,7-オクタジエニルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、3-フェニルプロポキシ基、4-フェニルブトキシ基または5-フェニルペンチルオキシ基である。

【0080】

リング1として好ましくは、C3～15の炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、C3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環であり、さらに好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、またはノルアダマンタン環である。

【0081】

リング2として好ましくは、C3～15の炭素環、または酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されて

いてもよい3~15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環であり、より好ましくは、C3~15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環であり、さらに好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、またはノルアダマンタン環である。

## 【0082】

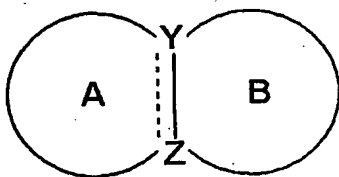
Vとして好ましくは、結合手または主鎖の原子数1~5のスペーサーであり、より好ましくは、結合手、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基( $-\text{CH}_2-$ )、置換基を有していてもよい窒素原子( $-\text{NH}-$ )、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ から選ばれる1~5個からなる2価基であり、さらに好ましくは、 $-\text{NHC O}-$ 、 $-\text{NR}^{103}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CONR}^{103}-$ 、 $-\text{NR}^{103}\text{COCR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{CONR}^{103}\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (式中、 $\text{R}^{101} \sim \text{R}^{103}$ は水素原子または前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。)である。

## 【0083】

Wとして好ましくは、結合手または主鎖の原子数1~6のスペーサーであり、より好ましくは、結合手、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基( $-\text{CH}_2-$ )、置換基を有していてもよい窒素原子( $-\text{NH}-$ )、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ から選ばれる1~6個からなる2価基であり、さらに好ましくは、 $-\text{O}-$ ( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-、 $-\text{O}-$ ( $\text{CH}_2$ )<sub>3</sub>-、 $-\text{O}-$ ( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>-、 $-\text{O}-$ ( $\text{CH}_2$ )<sub>5</sub>-、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ 、または $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-$ である。

## 【0084】

## 【化19】



## 【0085】

として好ましくは、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン、クロマン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンズオキサチン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン、チオクロマン、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジチン、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2H-クロメン、2H-チオクロメン、1,2-ジヒドロキノリン、1,2-ジヒドロナフタレン、4H-1,4-ベンズオキサジン、4H-クロメン、1,4-ベンズオキサチン、1

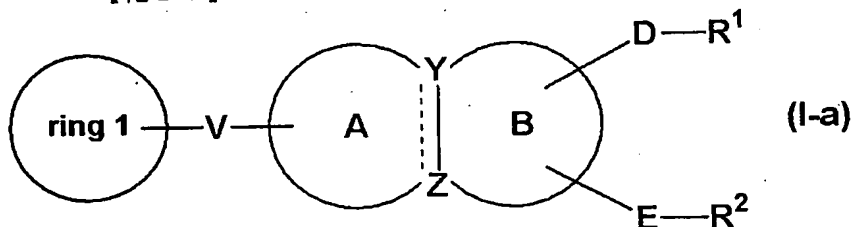
, 4-ベンゾジオキシン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、4H-チオクロメン、1, 4-ベンゾジチン、1, 5-ナフチリジン、1, 8-ナフチリジン、2, 7-ナフチリジン、1, 4-ジヒドロナフタレン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソチオクロメン、シンノリン、フタラジン、4H-クロメン-4-オン、4(1H)-キノリノン、4H-チオクロメン-4-オン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、2(1H)-キノリノン、2H-クロメン-2-オン、インダン、インドリン、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン、1H-インドール、1-ベンゾフラン、1-ベンゾチオフェン、1H-インダゾール、1, 2-ベンズイソキサゾール、1, 2-ベンズイソチアゾール、1H-ベンズイミダゾール、1, 3-ベンズオキサゾール、または1, 3-ベンゾチアゾール環であり、より好ましくは、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン、クロマン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、チオクロマン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2H-クロメン、2H-チオクロメン、1, 2-ジヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロナフタレン、4H-1, 4-ベンズオキサジン、4H-クロメン、1, 4-ベンズオキサチン、1, 4-ベンゾジオキシン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、4H-チオクロメン、1, 4-ベンゾジチン、1, 4-ジヒドロナフタレン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソチオクロメン、シンノリン、フタラジン、4H-クロメン-4-オン、4(1H)-キノリノン、4H-チオクロメン-4-オン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、2(1H)-キノリノン、または2H-クロメン-2-オン環であり、さらに好ましくは、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロキノリン、4H-1, 4-ベンズオキサジン、4H-1, 4-ベンゾチアジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、シンノリン、フタラジン、4(1H)-キノリノン、3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、または2(1H)-キノリノン環である。

【0086】

一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-a)

【0087】

【化20】

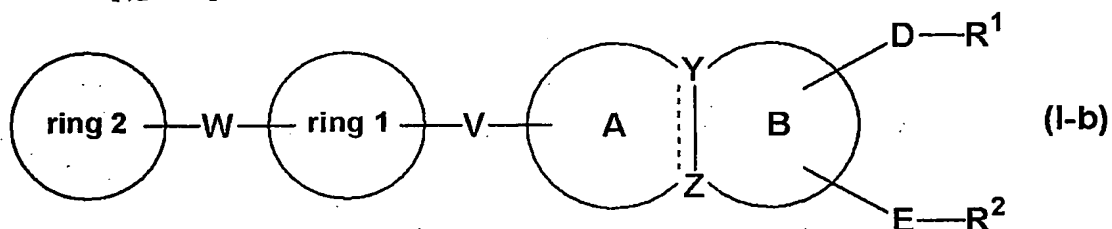


【0088】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)であり、より好ましくは、一般式(I-b)

【0089】

【化 2 1】



【0090】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物である。

【0091】

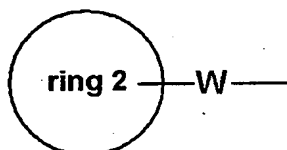
本発明の好ましい化合物として具体的には、表 1～表 36 に示す化合物、実施例中に示す化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが挙げられる。

【0092】

表中、 $R^4$  は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または

【0093】

【化 2 2】



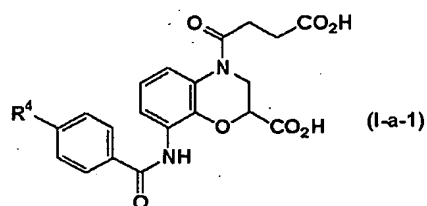
【0094】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) を表わす。

【0095】

【表 1】

表 1

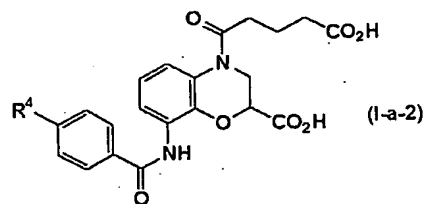


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0096】

【表 2】

表 2

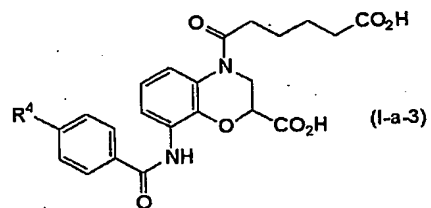


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0097】

【表 3】

表 3

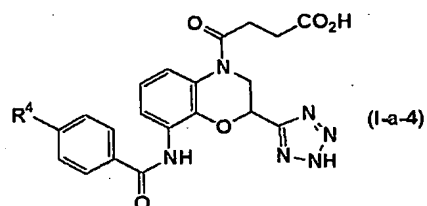


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0098】

【表 4】

表 4



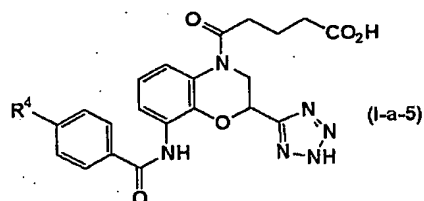
	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0099】



【表 5】

表 5

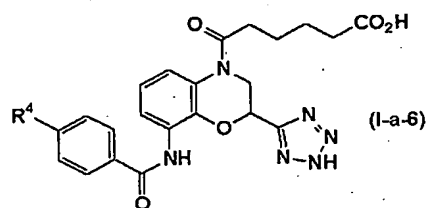


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0100】

【表 6】

表 6

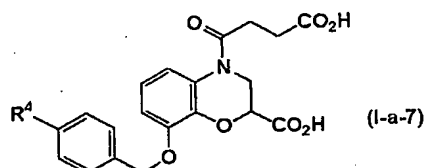


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0101】

【表 7】

表 7

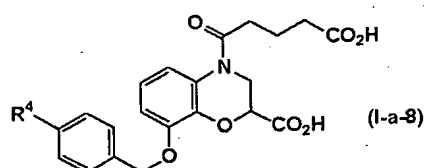


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0102】

【表 8】

表 8

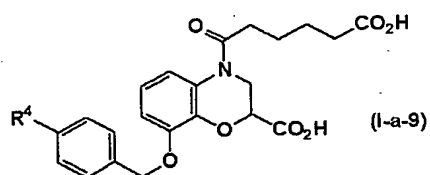


R <sup>d</sup>		R <sup>d</sup>		R <sup>d</sup>	
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0103】

【表 9】

表 9

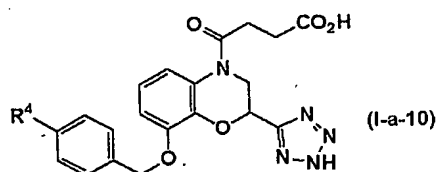


R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>	
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0104】

【表 10】

表 10

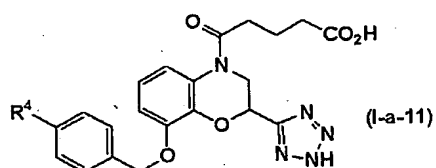


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0105】

【表 11】

表 11

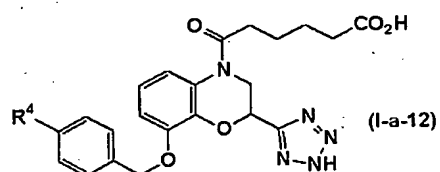


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0106】

【表 12】

表 12



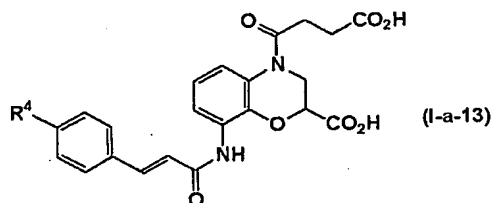
	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0107】



【表 13】

表 13

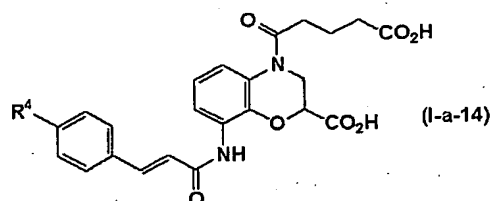


R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>	
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0108】

【表 14】

表 14

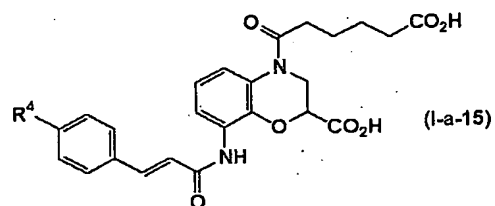


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0109】

【表15】

表15

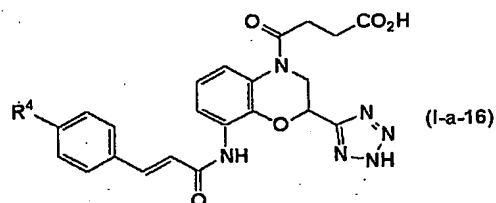


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0110】

【表 16】

表 16



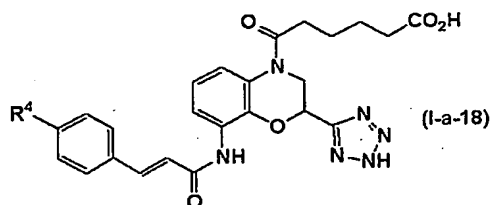
	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0111】



【表18】

表18

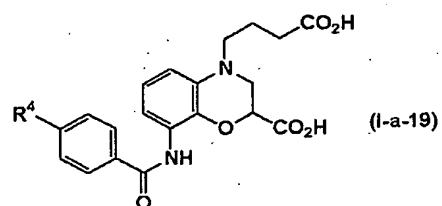


R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>	
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0113】

【表 19】

表 19

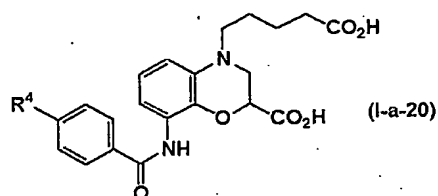


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0114】

【表 20】

表 20



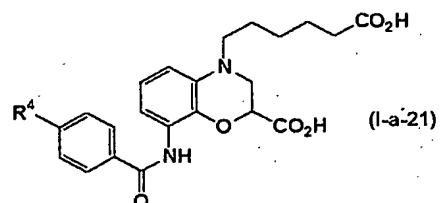
	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0115】



【表 21】

表 21

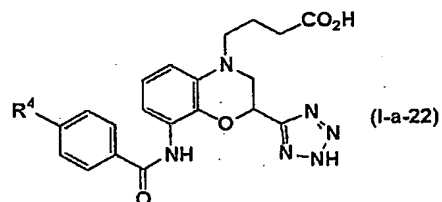


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0116】

【表 22】

表 22

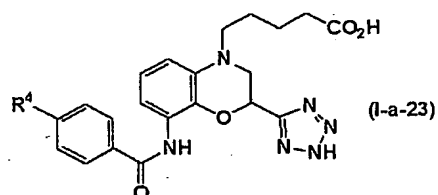


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0117】

【表 23】

表 23

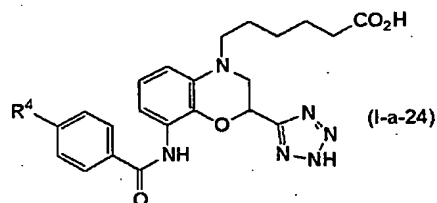


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0118】

【表 24】

表 24

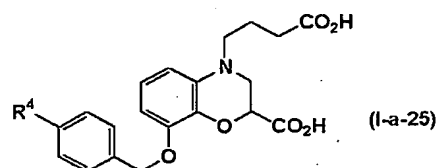


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0119】

【表 25】

表 25

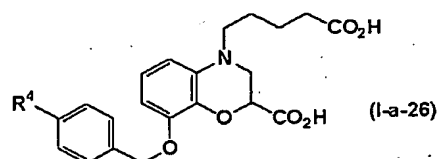


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0120】

【表 26】

表 26

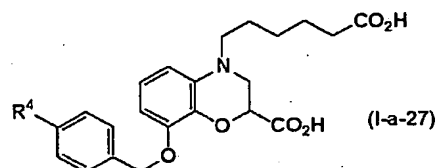


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0121】

【表 27】

表 27

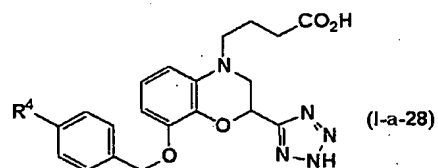


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0122】

【表 28】

表 28



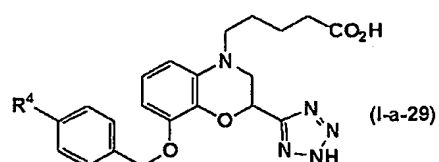
	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0123】



【表 29】

表 29



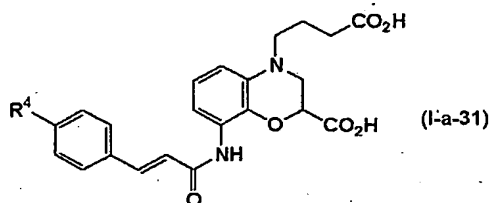
	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0124】



【表 31】

表 31

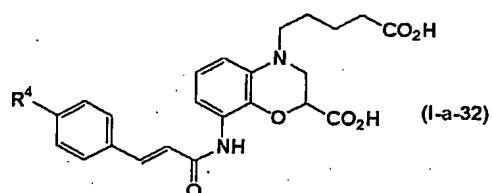


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0126】

【表 32】

表 32

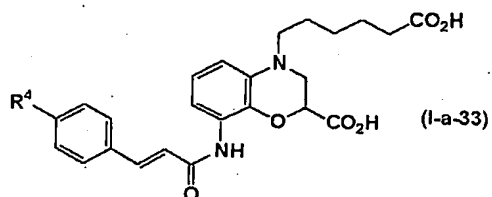


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0127】

【表 33】

表 33

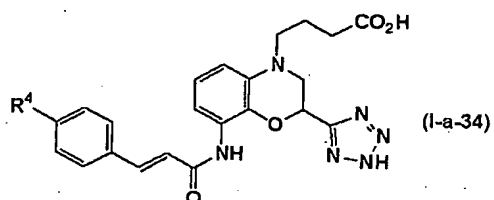


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0128】

【表34】

表34

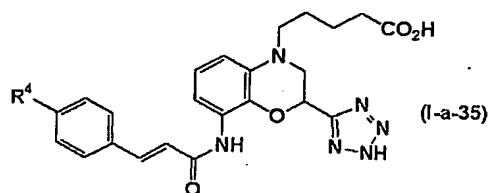


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0129】

【表 35】

表 35

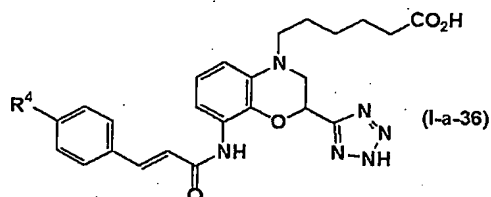


	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

【0130】

【表 36】

表 36



	R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>		R <sup>4</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	22		37	
2	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	23		38	
3	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	24		39	
4	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -	25		40	
5	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	26		41	
6	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -O-	27		42	
7	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -O-	28		43	
8	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	29		44	
9	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -O-	30		45	
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> -O-	31		46	
11	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -O-	32		47	
12	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -O-	33		48	
13		34		49	
14		35		50	
15		36		51	
16					
17					
18					
19					
20					
21					

## 【0131】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いられる。

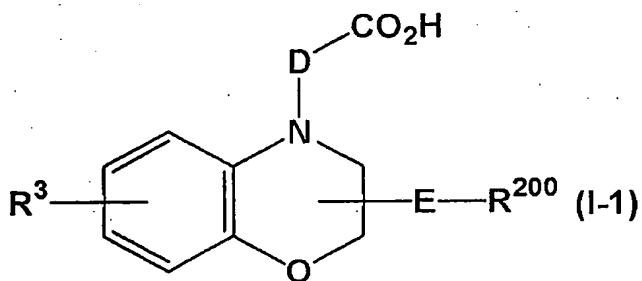
## 【0132】

a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、環Aがベンゼン環を表わし、環Bがモルホリン環を表わし、R<sup>1</sup> がカルボキシル基を表わし、R<sup>2</sup> がカルボキシル基または5-テトラゾリル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-1)

## 【0133】



【化23】



【0134】

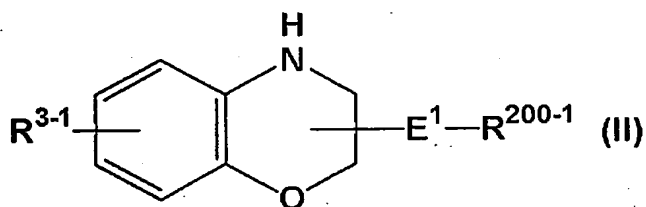
(式中、 $R^{200}$  はカルボキシル基または5-テトラゾリル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

【0135】

一般式 (I-1) で示される化合物は、一般式 (II)

【0136】

【化24】

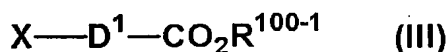


【0137】

(式中、 $R^{200-1}$  は、保護基によって保護されたカルボキシル基または5-テトラゾリル基を表わし、 $R^{3-1}$  および  $E^1$  は、 $R^3$  および  $E$  と同じ意味を表わすが、 $R^{3-1}$  および  $E^1$  によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式 (III)

【0138】

【化25】



【0139】

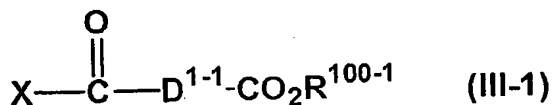
(式中、 $X$  は脱離基 (例えば、ハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基、オキソ基など) を表わし、 $R^{100-1}$  はカルボキシル基の保護基を表わし、 $D^1$  は、 $D$  と同じ意味を表わすが、 $R^{3-1}$  および  $E^1$  によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0140】

一般式 (III) で示される化合物のうち、 $X-D^1$  基が活性アシル基である化合物、すなわち一般式 (III-1)

【0141】

## 【化26】



## 【0142】

(式中、 $\text{D}^{1-1}$  は主鎖の原子数 1~7 のスペーサーを表わすが、 $\text{D}^{1-1}$  によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (I I) で示される化合物との反応は、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

## 【0143】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等) 中、相間移動触媒 (テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルペンジルアンモニウムクロリド、トリ  $n$ -オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等) の存在下または非存在下、アルカリ水溶液 (重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、アミンと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なうこともできる。

## 【0144】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体 (クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、アミンと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

## 【0145】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

## 【0146】

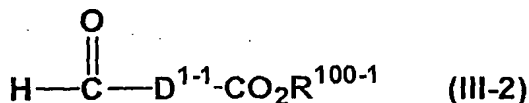
これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

【0147】

一般式 (III) で示される化合物のうち、 $X-D^1$  基がホルミル基を有する化合物、すなわち一般式 (III-2)

【0148】

【化27】



【0149】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (II) で示される化合物との反応は、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸、メタノール、エタノールおよびこれらの混合物等) 中、還元剤 (水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等) の存在下、 $0\sim 40^{\circ}C$  の温度で行なうか、または溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (アセトニトリル等)、アミド系 (ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、 $0\sim 200^{\circ}C$  の温度で行なわれる。

【0150】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基またはテトラゾリル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

【0151】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、 $0\sim 40^{\circ}C$  の温度で行なわれる。

【0152】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸 (塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素/酢酸等) 中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、 $0\sim 100^{\circ}C$  の温度で行なわれる。

【0153】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (アセトニトリル等)、アミド系 (ジメチルホルムアミド

等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。

【0154】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

【0155】

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40℃の温度で行なわれる。

【0156】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

【0157】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

【0158】

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

【0159】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEBS)基、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Tr oc)基等が挙げられる。

【0160】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bp oc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

【0161】

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、ジフェニルメチル基、アセチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、

チル (Ac) 基が挙げられる。

【0162】

テトラゾリル基の保護基としては、例えば、*t*-ブチル基、メチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、2-シアノエチル基等が挙げられる。

【0163】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基、メルカプト基またはテトラゾリル基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0164】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

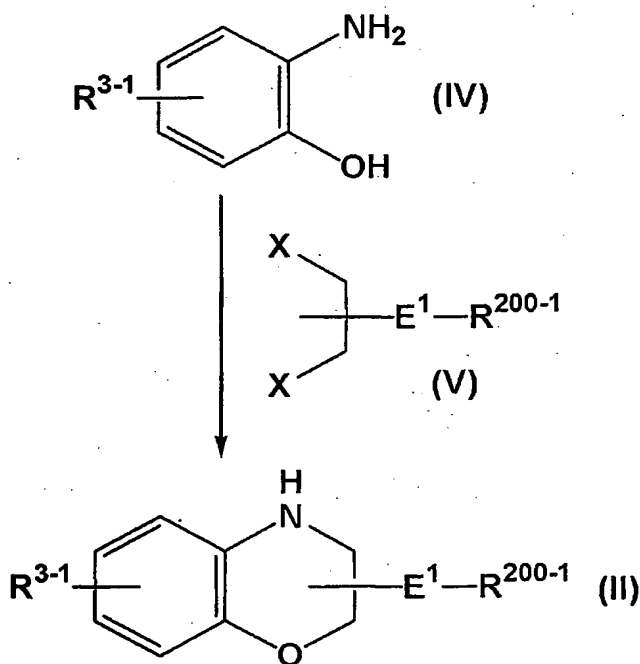
【0165】

一般式 (II) で示される化合物は、反応工程式 1 に示される方法で製造することができる。反応工程式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

【0166】

【化 28】

反応工程式 1



【0167】

出発原料または試薬として用いる一般式 (III)、(III-1)、(III-2)、(IV)、および (V) で示される化合物は、それ自体公知であるか、または公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に

記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

【0168】

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

【0169】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

【0170】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

【0171】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0172】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0173】

【化29】

【0174】

は紙面の向こう側（すなわち  $\alpha$ -配置）に結合していることを表し、

【0175】

【化30】

【0176】

は紙面の手前側（すなわち  $\beta$ -配置）に結合していることを表し、

【0177】

【化31】

【0178】

は  $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表し、

【0179】

【化32】

【0180】

は、 $\alpha$ -配置と  $\beta$ -配置の混合物であることを表す。

【0181】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに

、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、互変異性体、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回轉異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0182】

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩としては薬学的に許容される塩が好ましい。

【0183】

塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

【0184】

塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロベンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0185】

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0186】

一般式（I）で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

【0187】

溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

【0188】

一般式（I）で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

【0189】

一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、cysLT<sub>2</sub>受容体に拮抗するため、例えば、気道収縮抑制剤、炎症細胞（例えば、好酸球、好中球、リンパ球、好塩基球等）の浸潤抑制剤、粘液分泌抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤として有用である。また、本発明の一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、cysLT<sub>2</sub>受容体に関与する疾患、例えば、呼吸器疾患（例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、肺炎（例えば、間質性肺炎など）、重症急性呼吸器症候群（SARS）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎（例えば、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎など）等）の予防および／または治療剤や去痰剤、鎮咳剤として有用である。また、本発明の一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、呼吸器機能改善剤としても有用である。呼吸器機能とは、例えば、空気を肺に出し入れする機能（肺活量能）や、酸素を肺から血液中に送り込み、二酸化炭素を血液から体外に運び出す機能（酸素交換能）や呼吸抵抗能などをいう。

【0190】

本発明において、呼吸器とは、例えば、気道、口腔、鼻腔、副鼻腔、気管、気管支、細気管支、肺等の呼吸に関与する体部を意味する。

【0191】

本発明において、非奏効例患者とは、既存のLT受容体拮抗剤を投与しても十分な効果または全く効果が得られない患者をいう。本発明の治療剤は既存のLT受容体拮抗剤より有用な呼吸器疾患治療剤であるため、非奏効例患者や呼吸器機能に重症な障害を有する患者（例えば、重症な気管支喘息患者）に投与することが好ましい。

【0192】

本発明において、cysLT<sub>2</sub>受容体拮抗作用のIC<sub>50</sub>値またはKi値の測定方法は特に限定されず、公知の方法に従って測定することができる。例えば、J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, (2000)、Mol. Pharmacol., 58, 1601-1608, (2000)、またはBiochem. Biophys. Res. Commun., 274, 316-322, (2000)記載の方法等に従って行なうことができる。

【0193】

本発明における一般式(I)で示される化合物は、cysLT<sub>1</sub>受容体に拮抗する作用を有していてもよい。

【0194】

cysLT<sub>2</sub>受容体に拮抗する化合物として、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグの形態となっているものを用いてもよい。

【0195】

一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がヒドロキシメチル基と置き換わった化合物；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0196】

また、一般式(I)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、(1)本発明の治療剤の予防および/または治療効果の補完および/または増強、(2)本発明の治療剤の動態・吸収改善、投与量の低減、および/または(3)本発明の治療剤の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、投与してもよい。

【0197】

本発明の治療剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態



で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の治療剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の治療剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっているもよい。

#### 【0198】

前記他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の治療剤と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明の治療剤1質量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100質量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明の治療剤の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

#### 【0199】

上記併用剤により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明の治療剤の予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい。

#### 【0200】

例えば、本発明の治療剤の呼吸器疾患に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、cysLT<sub>1</sub>受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬(化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬)、ステロイド薬、気管支拡張薬(キサンチン誘導体、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬)、ワクチン療法薬、金製剤、漢方薬、塩基性非ステロイド抗炎症薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬、ロイコトリエン合成阻害薬、プロスタグランジン類、カンナビノイド-2受容体刺激薬、鎮咳薬、去痰薬、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液等が挙げられる。

#### 【0201】

cysLT<sub>1</sub>受容体拮抗薬としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカスト、MK-571、LY-203647、WY-46016、WY-48422、WY-49353、WY-49451、RG-12553、MDL-43291、CGP-44044A、RG-14524、LY-287192、LY-290324、L-695499、RPR-105735B、WAY-125007、OT-4003、LM-1376、LY-290154、SR-2566、L-740515、LM-1453、CP-195494、LM-1484、CR-3465、アブルカスト、ポビルカスト、スルカスト、L-648051、RG-12525、RG-7152、SK&F-106203、SR-2640、WY-50295、イラルカストナトリウム、ベルルカスト、MCC-847、BAY-x-7195、リトルカスト、シナルカスト、CGP-44826、FK-011、YM-158、MEN-91507、KCA-757、RS-601、RS-635、S-36496、ZD-3523、DS-4574、ピロドマスト、AS-35、YM-57158、MCI826、NZ-107、4414-CERM、YM-16638、Wy-48252、Wy-44329、Wy-48090、VUF-4679、トメルカスト、SM-11044、SC-39070、OT-3473、N-2401、LY-243364、L-649923、ドクアラスト、DP-1934、YM-17551、Wy-47120、VUF-K-8707、SK&F-88046、SK&F-101132、SK&F-102922、LY-137617、LY-163443、LY-302905、L-647438、L-708738、

KY-234、FPL-55712、CP-288886、S-36527、CGP-35949、CS-615、MDL-19301D、SCH-40120、またはZD-3705が挙げられる。

【0202】

cysLT<sub>1</sub>受容体拮抗薬として好ましくは、برانلカスト水和物、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカスト、MK-571が挙げられ、さらに好ましくは、برانلカスト水和物、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカストが挙げられる。

【0203】

抗ヒスタミン薬としては、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、ジメンヒドリナート、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリプロリジン、塩酸プロメタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチベンジル、塩酸ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸レボカバステチン、アステミゾール、ベボダスチン、デスロラタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバステチン、パモ酸ヒドロキシジン、テルフェナジン、メキタジン等が挙げられる。

【0204】

抗アレルギー薬のうち、化学伝達物質遊離抑制薬としては、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ペミロラストカリウム、ダザノラスト、ネドクロミル、クロモグリカート、イスラパファント等が挙げられる。

【0205】

抗アレルギー薬のうち、ヒスタミン拮抗薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、エバステチン、塩酸セチリジン、塩酸オロパタジン、ロラタジン、フェキソフェナジン等が挙げられる。

【0206】

抗アレルギー薬のうち、トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

【0207】

抗アレルギー薬のうち、トロンボキサン拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

【0208】

抗アレルギー薬のうち、Th2サイトカイン阻害薬としては、例えば、トシル酸スブラタスト等が挙げられる。

【0209】

ステロイド薬のうち、外用薬としては、例えば、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられ、内服薬、注射剤としては、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロブ

レドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、バルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメタゾン、ベタメタゾン等が挙げられ、吸入剤としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

#### 【0210】

気管支拡張薬のうち、キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、コリンテオフィリン等が挙げられる。

#### 【0211】

気管支拡張薬のうち、交感神経刺激薬としては、例えば、エピネフリン、塩酸エフェドリン、d1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、硫酸イソプロテレノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、塩酸クロルブレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソブレナリン、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、キシナホ酸サルメテロール、R、R-フォルモテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

#### 【0212】

気管支拡張薬のうち、副交感神経遮断薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロベート (UK-112166) 等が挙げられる。

#### 【0213】

ワクチン療法薬としては、例えば、パスパート、アストレメジン、ブロンカスマ・ベルナ、CS-560等が挙げられる。

#### 【0214】

金製剤としては、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウム等が挙げられる。

#### 【0215】

塩基性非ステロイド抗炎症薬としては、例えば、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エピリゾール、エモルファゾン等が挙げられる。

#### 【0216】

5-リポキシゲナーゼ阻害薬としては、例えば、ザイリュートン、ドセベノン、ピリボスト、SCH-40120、WY-50295、E-6700、ML-3000、TMK-688、ZD-2138、メシル酸ダルブフェロン、R-68151、E-6080、DuP-654、SC-45662、CV-6504、NE-11740、CMI-977、NC-2000、E-3040、PD-136095、CMI-392、TZI-41078、Orf-20485、IDB-18024、BF-389、A-78773、TA-270、FLM-5011、CGS-23885、A-79175、ETH-615等が挙げられる。

#### 【0217】

5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬としては、例えば、MK-591、MK-886等が挙げられる。

#### 【0218】

ロイコトリエン合成阻害薬としては、例えば、オーラノフィン、マレイン酸プログルメ

タシン、L-674636、A-81834、UPA-780、A-93178、MK-886、REV-5901A、SCH-40120、MK-591、Bay-x-1005、Bay-y-1015、DTI-0026、アムレキサノックス、E-6700等が挙げられる。

【0219】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、例えば、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

【0220】

PG受容体としては、例えば、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

【0221】

鎮咳薬としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、オキシメテバノール、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ベントキシベリン、リン酸ジメモルファン、クエン酸オキセラジン、クロベラスチン、リン酸ベンプロベリン、塩酸クロフェダノール、塩酸ホミノベン、ノスカピン、ヒベンズ酸チペミジン、塩酸エブラジノン、シヤゼンソウエキス等が挙げられる。

【0222】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩酸ブロムヘキシン、桜皮エキス、カルボシステイン、フドステイン、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキゾール徐放薬、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

【0223】

該他の薬剤として好ましくは、cysLT<sub>1</sub>受容体拮抗薬、ステロイド薬または交感神経刺激薬である。

【0224】

本発明を実施するための製剤としては、cysLT<sub>2</sub>受容体に拮抗する化合物と該化合物の治療効果を補完および／または増強する他の薬剤とを、1つの製剤に配合した製剤でもよく、それぞれの成分を別々に製剤化した製剤でもよい。これらの製剤化は、公知の方法によって行なうことができる。

【0225】

本発明の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0226】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0227】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0228】

本発明の目的で化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0229】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

【0230】

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0231】

このような内服用固形剤においては、1種または2種以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0232】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含用していてもよい。

【0233】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0234】

非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

【0235】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）などを必要に応じて適宜選択して製造される。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。

【0236】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0237】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【0238】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して製造される。

【0239】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して製造される。

【0240】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0241】

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、スプレー剤、坐剤および膈内投与のためのベッサリー等が含まれる。

【0242】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【発明の効果】

【0243】

一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、cysLT<sub>2</sub>受容体に拮抗するため、例えば、気道収縮抑制剤、炎症細胞（例えば、好酸球、好中球、リンパ球、好塩基球等）の浸潤抑制剤、粘液分泌抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤として有用である。また、本発明の一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、cysLT<sub>2</sub>受容体に関与する疾患、例えば、呼吸器疾患（例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、肺炎（例えば、間質性肺炎など）、重症急性呼吸器症候群（SARS）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎（例えば、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎など）等）の予防および／または治療剤や去痰剤、鎮咳剤として有用である。また、本発明の一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、呼吸器機能改善剤としても有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0244】

以下、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0245】

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0246】

また、実施例に示される化合物名は、ACD/Name（バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）によって命名した。

実施例1：2-（ベンジルオキシ）-3-ニトロ安息香酸

2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸（36.6g）のN，N-ジメチルホルムアミド（500mL）溶液に、ベンジルプロミド（50.0mL）および炭酸カリウム（66.3g）を加え、混合物を60℃にて一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルとn-ヘキサン（1/1）の混合溶媒（1/1）にて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン（100mL）とメタノール（200mL）の混合溶媒に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液（200mL）を加え、50℃にて30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2N塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、2-プロパノール（50mL）お

よび *n*-ヘキサン (200 mL) の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (31.99 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 19:1:0.1)。

実施例 2: tert-ブチル (2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェニル) カーバメート

実施例 1 で製造した化合物 (30.0 g) およびトリエチルアミン (16.2 mL) のトルエン溶液 (440 mL) に、ジフェニルホスホリルアジド (24.9 mL) を室温で滴下した。反応混合物を 80℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物に *t*-ブタノール (52.6 mL) を加え、80℃ で 3 時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水、0.1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (32.98 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1)。

実施例 3: (2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェニル) アミン 塩酸塩

実施例 2 で製造した化合物 (20.66 g) に、4N 塩化水素/ジオキサン溶液 (120 mL) を加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物に *n*-ヘキサン (120 mL) を加え、氷冷下 1 時間撹拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (15.2 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)。

実施例 4: N-(2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェニル)-4-(4-フェニルブトキシ) ベンズアミド

4-(4-フェニルブトキシ) 安息香酸 (5.40 g) の塩化メチレン懸濁液 (20 mL) に、オキサリルクロリド (2.09 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、室温にて 2 時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。実施例 3 で製造した化合物 (5.61 g) の塩化メチレン懸濁液 (60 mL) に、氷冷下ピリジン (4.85 mL) および先に調製した酸クロリドの塩化メチレン溶液 (20 mL) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。該希釈液を水、1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) と *n*-ヘキサン (100 mL) の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (8.58 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.54 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)。

実施例 5: N-(3-アミノ-2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-フェニルブトキシ) ベンズアミド

実施例 4 で製造した化合物 (8.58 g)、10% パラジウム炭素 (429 mg)、テトラヒドロフラン (60 mL) およびメタノール (30 mL) の混合物を、水素雰囲気下 5.5 時間撹拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣を 2-プロパノール (13 mL) と *n*-ヘキサン (52 mL) の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (6.07 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)。

実施例 6: エチル 8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

実施例 5 で製造した化合物 (3.76 g) のアセトン溶液 (40 mL) に、炭酸カリウム (4.15 g) およびエチル 2,3-ジプロモプロピオネート (1.74 mL) を加え、50℃ で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。該希釈液を、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1~2:1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.51 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.48 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)。

実施例7: エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

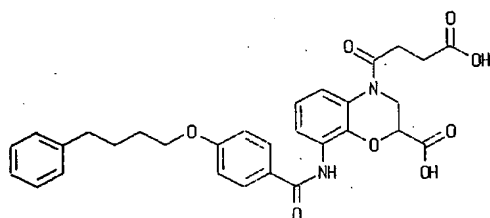
実施例6で製造した化合物(776mg)のピリジン溶液(5mL)に、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリド(302 $\mu$ L)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、酢酸エチル(5mL)とn-ヘキサン(5mL)の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(711mg)を得た。

TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

実施例8: 4-(3-カルボキシプロパノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

【0247】

【化33】



【0248】

実施例7で製造した化合物(700mg)、テトラヒドロフラン(2mL)およびエタノール(2mL)の混合物に、2N水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、2N塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、エタノールから再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物(486mg)を得た。

TLC: Rf 0.21 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D)  $\delta$  1.73-1.92, 2.60-2.97, 2.98-3.14, 4.05-4.22, 4.38, 5.19, 6.97-7.06, 7.11-7.30, 7.90-7.98, 8.13。

実施例8(1)~実施例8(4)

2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸の代わりに相当するヒドロキシニトロ安息香酸を用い、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリドの代わりに相当する酸クロリドを用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例4→実施例5→実施例6→実施例7→実施例8と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例8(1): 4-(4-カルボキシブタノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.25 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  1.74, 2.24, 2.64, 3.69, 4.07, 4.47, 5.15, 6.92, 7.03, 7.21, 7.67, 7.91, 9.30, 12.06。

実施例8(2): 4-(5-カルボキシペンタノイル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.32 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  1.53, 1.72, 2.20, 2.60, 3.67, 4.07, 4.48, 5.14, 6.91, 7.03, 7.21, 7.66, 7.91, 9.29, 12.71。

実施例8(3): 4-(3-カルボキシプロパノイル)-6-((4-(4-フェニルブ



トキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=40:10:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) δ 1.72-1.92, 2.61-2.84, 2.85-3.02, 3.01-3.23, 3.95, 4.07, 4.42-4.61, 5.06, 6.94-7.07, 7.11-7.33, 7.36-7.77, 7.77-8.29。

実施例 8 (4): 4-(3-カルボキシプロパノイル)-7-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.25 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=40:10:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) δ 1.73-1.91, 2.60-2.96, 2.96-3.17, 3.93, 4.07, 4.42-4.64, 4.97-5.15, 6.95-7.03, 7.10-7.63, 7.89-7.98。

実施例 9: 8-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキサミド

実施例 6 で製造した化合物 (1.80 g) のエタノール溶液 (11 mL) に、氷冷下 28% アンモニア水溶液 (2.6 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 2 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、加熱下 2-プロパノール (20 mL) 中で 30 分間攪拌後、濾取し、乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.37 g) を得た。

TLC: Rf 0.47 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1)。

実施例 10: N-(2-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-イル)-4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアミド

実施例 9 で製造した化合物 (1.11 g) のピリジン溶液 (10 mL) に、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物 (1.06 mL) を加えて 15 分間攪拌し、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 2 N 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣、テトラヒドロフラン (5 mL) およびエタノール (5 mL) の混合物に、1 N 炭酸カリウム水溶液 (2.5 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に、さらに 1 N 炭酸カリウム水溶液 (2.5 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、さらに 2-プロパノール (2 mL) と n-ヘキサン (2 mL) の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (870 mg) を得た。

TLC: Rf 0.52 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3)。

実施例 11: メチル 4-(2-シアノ-8-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)-4-オキソブタノエート

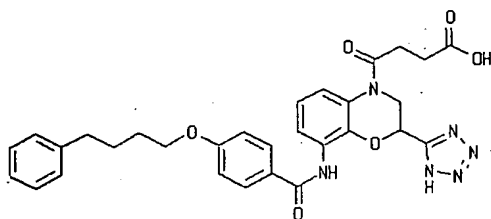
実施例 10 で製造した化合物 (214 mg) のピリジン溶液 (2 mL) に、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリド (92 μL) を加え、室温で一晩攪拌した。さらに 3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリド (92 μL) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、反応混合物を 1 N 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒 (1/1) から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (200 mg) を得た。

TLC: Rf 0.37 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3)。

実施例 12: 4-オキソ-4-(8-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ブタン酸

【0249】

## 【化 3 4】



## 【0250】

実施例 11 で製造した化合物 (196 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に、アジ化ナトリウム (71 mg) および塩化アンモニウム (58 mg) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (1 mL) とメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を、加熱下酢酸エチル中 (4 mL) 30分間攪拌後、濾取し、乾燥して、以下の物性値を有する本発明化合物 (177 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) δ 1.71-1.92, 2.58-2.81, 2.82-3.06, 4.07, 4.42, 6.13, 6.96-7.30, 7.50, 7.84, 7.95。

## 実施例 12 (1) ~ 実施例 12 (4)

2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸の代わりに相当するヒドロキシニトロ安息香酸を用い、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリドの代わりに相当する酸クロリドを用いて、実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 9 → 実施例 10 → 実施例 11 → 実施例 12 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 12 (1): 5-オキソ-5-(8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ペンタン酸

TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.72, 2.22, 2.63, 4.06, 4.22, 6.09, 6.97, 7.03, 7.2, 7.45, 7.68, 7.90, 9.40, 12.02。

実施例 12 (2): 6-オキソ-6-(8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ヘキサン酸

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=80:20:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.49, 1.72, 2.20, 2.62, 4.06, 4.21, 6.09, 6.96, 7.04, 7.22, 7.47, 7.67, 7.90, 9.41, 11.99。

実施例 12 (3): 4-オキソ-4-(6-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=40:10:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) δ 1.73-1.91, 2.58-2.84, 2.91-3.12, 3.99-4.29, 4.46-4.70, 5.88-6.01, 6.99, 7.05, 7.11-7.34, 7.45-7.84, 7.86-8.17。

実施例 12 (4): 4-オキソ-4-(7-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=40:10:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) δ 1.73-1.91, 2.58-2.86, 2.88-3.05, 3.97-4.38, 4.41-4.71, 5.91-6.07, 6.96-7.03, 7.10-7.59, 7.62-7.87, 7.90-7.97。

実施例 13: 2-ヒドロキシフェニル ベンゾエート

ピロカテコール (55 g) の水溶液 (230 mL) に、炭酸ナトリウム (63.6 g) を加え、激しく攪拌しながらベンゾイルクロリド (58 mL) を2時間かけて滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、2N塩酸 (350 mL) を注意深く滴下して酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) とn-ヘキサン (400 mL) の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (64.6 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

実施例 14: 2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル ベンゾエート

実施例 13 で製造した化合物 (53.56 g) の酢酸懸濁液 (500 mL) に、濃硝酸 (61%, 18.7 mL) を10℃で約1時間かけて滴下した。さらに反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を氷水 (1 L) に注ぎ、析出した固体を水で洗浄した。得られた固体を2-プロパノールから再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (19.6 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.68 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

実施例 15: 2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェニル ベンゾエート

実施例 14 で製造した化合物 (24.6 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (95 mL) に炭酸カリウム (19.7 g) およびベンジルブロミド (12.4 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (50 mL) とn-ヘキサン (200 mL) の混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (29.4 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)。

実施例 16: 2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロフェノール

実施例 15 で製造した化合物 (27.9 g)、テトラヒドロフラン (100 mL) およびエタノール (100 mL) の混合物に、2N水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、50℃で30分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸 (120 mL) を加えた後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (19.6 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

実施例 17: 2-(ベンジルオキシ)-1-(メトキシメトキシ)-3-ニトロベンゼン

実施例 16 で製造した化合物 (3.92 g) の塩化メチレン溶液 (48 mL) に、0℃にてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.18 mL) およびクロロメチルメチルエーテル (1.46 mL) を加え、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (4.63 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

実施例 18: 2-アミノ-6-(メトキシメトキシ)フェノール

実施例 17 で製造した化合物 (12.5 g)、酢酸エチル (75 mL) およびエタノール (75 mL) の混合物に10%パラジウム炭素 (314 mg) を加え、水素雰囲気下5時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.45 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

実施例 19: エチル 8-(メトキシメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

実施例 18 で製造した化合物 (777 mg) のアセトン溶液 (20 mL) に、アルゴン雰囲気下、エチル 2, 3-ジプロモプロピオネート (1.0 mL) および炭酸カリウム

(1.90 g) を加え、50℃で一晩攪拌した。さらにエチル 2, 3-ジブロモプロピオネート (1.0 mL) および炭酸カリウム (1.90 g) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル = 40 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (416 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 10 : 1)。

実施例 20: エチル 8-(メトキシメトキシ)-4-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

実施例 19 で製造した化合物 (416 mg) のピリジン溶液 (10 mL) に、3-(カルボメトキシ) プロピオニルクロリド (288 μL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (509 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 21: エチル 8-ヒドロキシ-4-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

実施例 20 で製造した化合物 (509 mg) に、氷冷下 4 N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.6 mL) を加え、0℃で45分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をベンゼンで共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (437 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 22: エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)-8-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル)オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

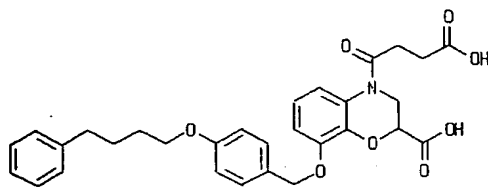
実施例 21 で製造した化合物 (430 mg)、1-(クロロメチル)-4-(4-フェニルブトキシ)ベンゼン (420 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物に、炭酸カリウム (263 mg) を加え、室温で3時間、50℃で5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (540 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (ベンゼン: 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例 23: 4-(3-カルボキシプロパノイル)-8-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル)オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

【0251】

【化35】



【0252】

実施例 22 で製造した化合物 (193 mg)、テトラヒドロフラン (1 mL) およびエタノール (1 mL) の混合物に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で2時間、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水で希釈した。溶液を2 N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルと *n*-ヘキサン  
の混合溶媒で固化し、固体を濾取した。得られた固体を酢酸エチル、テトラヒドロフラン  
および *n*-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物 (5  
7 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン: メタノール, 5:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.71, 2.32-2.94, 3.67, 3.98, 4.37, 4.92-5.12, 6.74-  
6.96, 7.12-7.31, 7.35。

実施例 24: エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-8-((4-(4-フェ  
ニルブトキシ)ベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジ  
ン-2-カルボキシレート

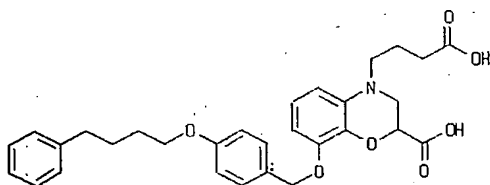
実施例 22 で製造した化合物 (301 mg) の無水テトラヒドロフラン溶液 (3 mL)  
に、アルゴン雰囲気下、氷冷下ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (148 μL) を加え、  
室温で 45 時間攪拌した。反応混合物にアセトンを加え、30 分間攪拌した。反応混合物  
を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合  
物 (136 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)。

実施例 25: 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)  
ベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボ  
ン酸

【0253】

【化36】



【0254】

実施例 24 で製造した化合物 (134 mg)、テトラヒドロフラン (1 mL) およびエ  
タノール (1 mL) の混合物に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (715 μL) を加え、室  
温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水で希釈した。溶液を 2 N 塩酸で酸性  
とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび  
*n*-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物 (8.4 mg  
) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.64 (塩化メチレン: メタノール, 5:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.73-1.94, 2.37, 2.68, 3.05, 3.36-3.62, 3.95, 4.99, 5  
.03, 5.10, 6.37, 6.72, 6.85, 7.14-7.22, 7.25-7.37。

実施例 25 (1): 4-(4-カルボキシブチル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)  
ベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カル  
ボン酸

3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリドの代わりに相当する酸クロリドを用いて  
、実施例 20 → 実施例 21 → 実施例 22 → 実施例 24 → 実施例 25 と同様の操作をして、  
以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン: メタノール = 5:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.74, 1.75-1.85, 2.30-2.39, 2.68, 3.00, 3.34-3.6  
0, 3.95, 4.97, 5.04, 5.10, 6.38, 6.72, 6.85, 7.14-7.22, 7.24-7.37。

実施例 26: tert-ブチル (3-アミノ-2-ヒドロキシフェニル)カーバメート

実施例 2 で製造した化合物 (2.93 g) のエタノール溶液 (20 mL) に、アルゴン雰囲気下、10%パラジウム炭素 (50 重量%含水晶、400 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 5.5 時間撹拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1)。

実施例 27: エチル 8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

実施例 18 で製造した化合物の代わりに、実施例 26 で製造した化合物を用いて、実施例 19 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物 (1.61 g) を得た。

TLC: Rf 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)。

実施例 28: 4-(8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(エトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ブタン酸

アルゴン雰囲気下、実施例 27 で製造した化合物 (100 mg)、4-オキソブタン酸 (15 重量%水溶液、422 mg) および酢酸 (45 mg) のエタノール溶液に、10%パラジウム炭素 (50 重量%含水晶、10 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 0.5 時間撹拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (110 mg) を得た。

TLC: Rf 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2)。

実施例 29: エチル 8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

実施例 28 で製造した化合物 (110 mg) を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン (2M ヘキサン溶液、0.40 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 85:15 → 80:20) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (65 mg) を得た。

TLC: Rf 0.28 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1)。

実施例 30: エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

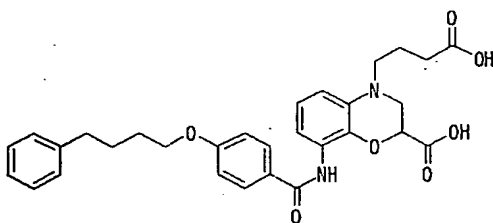
実施例 2 で製造した化合物の代わりに、実施例 29 で製造した化合物 (61 mg) を用いて、実施例 3 → 実施例 4 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物 (26 mg) を得た。

TLC: Rf 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)。

実施例 31: 4-(3-カルボキシプロピル)-8-((4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

【0255】

【化37】



【0256】

実施例 7 で製造した化合物の代わりに、実施例 30 で製造した化合物 (25 mg) を用

いて、実施例 8 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物 (15 mg) を得た。

TLC: Rf 0.12 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.64-1.80, 2.14-2.34, 2.63, 3.08-3.38, 4.05, 4.49-4.56, 6.47, 6.68, 7.02, 7.13-7.31, 7.85, 9.07。

実施例 32: 4-(2-カルボキシエチル)-8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリドの代わりにメチル 3-クロロ-3-オキソプロパノエートを用いて、実施例 20→実施例 21→実施例 22→実施例 24→実施例 25 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール=5:1);

$^1\text{H-NMR}$ : (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.79, 2.50, 2.63-2.86, 3.36, 3.53, 3.77, 3.93, 4.96, 5.02, 5.08, 6.26, 6.42, 6.72, 6.84, 7.14-7.23, 7.25-7.37。

実施例 33~実施例 33(1)

実施例 27 で製造した化合物の代わりに実施例 6 または実施例 9 で製造した化合物を用いて、実施例 28 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 33: 4-(2-(エトキシカルボニル)-8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC: Rf 0.52 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

$^1\text{H-NMR}$ : (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28, 1.75-2.00, 2.43, 2.70, 3.22-3.40, 3.48-3.59, 4.03, 4.25, 4.86-4.89, 6.49, 6.86-6.95, 7.19-7.32, 7.87, 7.90-7.93, 8.49。

実施例 33(1): 4-(2-(アミノカルボニル)-8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ブタン酸

TLC: Rf 0.53 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.76, 2.26, 2.63, 3.19-3.49, 4.04, 4.70, 6.64, 6.73-6.81, 7.01, 7.12-7.30, 7.41, 7.89, 8.13, 9.68。

実施例 34: 4-(3-カルボキシプロピル)-8-(2E)-3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]-2-プロペノイル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 29 で製造した化合物、および 4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸の代わりに (2E)-3-[4-(4-フェニルブチル)フェニル]アクリル酸を用いて、実施例 3→実施例 4→実施例 25 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.52 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=85:15:1);

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.51-1.78, 2.26, 2.54-2.68, 3.12-3.53, 5.02, 6.52, 6.72, 7.09-7.27, 7.43-7.53, 9.16, 12.50。

実施例 35: 4-[8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル]ブタン酸

実施例 27 で製造した化合物の代わりに実施例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 28→実施例 29→実施例 12 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.41 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1);

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.65-1.80, 2.24, 2.63, 3.22-3.38, 3.65-3.76, 4.06, 5.84, 6.61, 6.81, 7.03, 7.09-7.29, 7.90, 9.46, 12.07, 16.51。

実施例 36: 4-(5-カルボキシペンチル)-8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カル

ボン酸

実施例 27 で製造した化合物の代わりに実施例 6 で製造した化合物を用いて、実施例 28 → 実施例 25 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.36 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23-1.33, 1.44-1.56, 1.68-1.78, 2.19, 2.63, 3.12-3.54, 4.05, 4.97, 6.52, 6.75, 7.02, 7.12-7.30, 7.86, 9.16, 12.47。

実施例 37 ~ 実施例 37 (2)

1- (クロロメチル) -4- (4-フェニルブトキシ) ベンゼンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 22 → 実施例 24 → 実施例 25 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 37: 4- (3-カルボキシプロピル) -8- ( { 4- [ (3-フェニルプロポキシ) メチル] ベンジル } オキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (塩化メチレン: メタノール = 5:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-1.97, 2.37, 2.70, 3.05, 3.37-3.60, 4.48, 4.99, 5.12, 5.18, 6.36, 6.70, 7.13-7.20, 7.24-7.36, 7.41。

実施例 37 (1): 8- ( { 4- [ 3- (ベンジルオキシ) プロピル] ベンジル } オキシ) -4- (3-カルボキシプロピル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.25 (塩化メチレン: メタノール = 5:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.97, 2.37, 2.69, 3.06, 3.37-3.60, 4.50, 4.98, 5.07, 5.14, 6.35, 6.40, 6.72, 7.15, 7.25-7.36。

実施例 37 (2): 4- (3-カルボキシプロピル) -8- { [ 4- (4-フェノキシ) ベンジル ] オキシ } -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

TLC: Rf 0.29 (塩化メチレン: メタノール = 5:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70-1.94, 2.37, 2.66, 3.07, 3.34-3.61, 3.96, 4.98, 5.07, 5.14, 6.37, 6.71, 6.85-6.96, 7.17, 7.27, 7.34。

実施例 38: 2- (ベンジルオキシ) -3-ニトロ-N- [ 4- (4-フェニルブトキシ) フェニル ] ベンズアミド

実施例 1 で製造した化合物 (3.40 g) のジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (2.47 g) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (3.11 g) を加え、室温で 30 分間攪拌後、[ 4- (4-フェニルブトキシ) フェニル ] アミン (3 g) および トリエチルアミン (1.75 mL) を加え、一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、減圧下濃縮した。残渣を n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (1:1) で洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.33 g) を得た。

TLC: Rf 0.60 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.76, 2.63, 3.95, 5.06, 6.90, 7.12-7.30, 7.45, 7.56, 7.85, 8.03。

実施例 39: 4- (3-カルボキシプロピル) -8- ( { [ 4- (4-フェニルブトキシ) フェニル ] アミノ } カルボニル ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

実施例 4 で製造した化合物の代わりに実施例 38 で製造した化合物を用いて、実施例 5 → 実施例 6 → 実施例 28 → 実施例 29 → 実施例 25 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.44 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 90:10:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69-1.75, 2.28, 2.58-2.65, 3.28, 3.46-3.59, 3.88-3.95, 5.02, 6.84-6.89, 6.98-7.04, 7.12-7.29, 7.63, 10.41。



実施例40: エチル 4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

エチル 8-アミノ-4-(4-メトキシ-4-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート (80 mg; 実施例3で製造した化合物を実施例29と同様の操作に付すことにより製造した。) および 4-(4-フェニルブトキシ)ベンズアルデヒド (60 mg) を 1,2-ジクロロエタン (4 mL) に溶解し、氷冷下、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (96 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=8:2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (121 mg) を得た。

TLC: Rf 0.59 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:2);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26, 1.76-1.95, 2.36, 2.66-2.71, 3.16-3.34, 3.47-3.48, 3.67, 3.93-3.96, 4.18-4.26, 4.28, 4.53, 4.76-4.78, 6.10-6.14, 6.70, 6.84, 7.18-7.21, 7.25-7.30。

実施例41: 4-(3-カルボキシプロピル)-8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸

実施例24で製造した化合物の代わりに実施例40で製造した化合物を用いて、実施例25と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.51 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸=90:10:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.61-1.72, 2.23, 2.56-2.67, 3.15, 3.38, 3.91-3.98, 4.18, 4.83-4.85, 5.03, 5.90, 6.04, 6.48, 6.83, 7.11-7.28。

実施例42: 2-[4-(4-メトキシベンジル)オキシ]-3-ニトロベンズアルデヒド

2-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (3 g) のジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に、炭酸カリウム (3.72 g)、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (331 mg) および 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (3.37 g) を順次加え、室温で11時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.17 g) を得た。

TLC: Rf 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.81, 5.12, 6.90, 7.27-7.38, 8.05, 8.12, 10.15。

実施例43: 2-[4-(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-ニトロ-3-[ (Z) -2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]ベンゼンおよび2-[4-(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-ニトロ-3-[ (E) -2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]ベンゼンの混合物

実施例42で製造した化合物 (950 mg) およびトリフェニル [4-(4-フェニルブトキシ)ベンジル]ホスホニウムクロライド (6.20 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (100 mL) を -25℃ に冷却し、カリウムt-ブトキシド (1.26 g) のテトラヒドロフラン溶液 (6 mL) を加え、-40~-30℃ で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=9:2:8) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.85 g; E体およびZ体の混合物) を得た。

TLC (E体): Rf 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

TLC (Z体): Rf 0.60 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)。

実施例44: 2-ニトロ-6-[ (E) -2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル]フェノール

実施例 43 で製造した化合物 (1.68 g) のトルエン溶液 (35 mL) にトシル酸・水和物 (112 mg) を加え、3 時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を *i*-プロピルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (700 mg) を得た。

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.84, 2.70, 4.00, 6.89, 6.97, 7.15, 7.19-7.21, 7.25-7.32, 7.34, 7.48, 7.86, 8.00, 11.17。

実施例 45: 2-アミノ-6-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}フェノール

実施例 44 で製造した化合物 (860 mg) のエタノール溶液 (30 mL) に塩化スズ・水和物 (4.99 g) を加え、4 時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、塩基性にし、析出した固体をセライトろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (618 mg) を得た。

TLC: Rf 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-1.91, 2.69, 3.99, 6.72, 6.78, 6.88, 6.95-7.04, 7.13, 7.19-7.21, 7.25-7.31, 7.43。

実施例 46: 4-(2-(エトキシカルボニル)-8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)ブタン酸

実施例 5 で製造した化合物の代わりに実施例 45 で製造した化合物を用いて、実施例 6 → 実施例 28 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.39 (塩化メチレン: メタノール=9:1)。

実施例 47: エチル 4-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

実施例 46 で製造した化合物 (330 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に炭酸カリウム (252 mg) およびヨウ化エチル (142 mg) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=8:2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (210 mg) を得た。

TLC: Rf 0.49 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23-1.29, 1.75-1.98, 2.36, 2.69, 3.21-3.39, 3.51-3.53, 3.96-4.00, 4.08-4.28, 4.86, 6.60, 6.81-6.87, 6.98, 7.07, 7.18-7.21, 7.26-7.31, 7.36, 7.45。

実施例 48: エチル 4-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-8-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルボキシレート

実施例 47 で製造した化合物 (100 mg) のエタノール溶液 (3 mL) にアルゴン雰囲気下、10%パラジウム炭素 (20 mg、50%wt 含水品) を加えた後、水素加圧下、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (103 mg) を得た。

TLC: Rf: Rf 0.61 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25, 1.74-1.95, 2.35, 2.68, 2.77-2.95, 3.18-3.35, 3.50, 3.92-3.97, 4.14, 4.22, 4.80, 6.51, 6.57, 6.75, 6.80, 7.14, 7.18-7.21, 7.25-7.30。

実施例 49 ~ 実施例 49 (1)

実施例 24 で製造した化合物の代わりに実施例 49 または実施例 49 (1) で製造した

化合物を用いて、実施例 25 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 49: 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{(E)-2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ビニル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを 2-カルボン酸

TLC: Rf 0.45 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.78, 2.26, 2.58-2.65, 3.18-3.30, 3.44, 3.95-4.02, 4.97, 6.62, 6.74, 6.88-6.94, 7.08, 7.13-7.29, 7.42。

実施例 49 (1): 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを 2-カルボン酸

TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63-1.75, 2.25, 2.59-2.88, 3.19, 3.35-3.46, 3.91, 4.91, 6.38, 6.55-6.64, 6.78, 7.08, 7.12-7.28。

実施例 50: 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを 2-カルボン酸の光学分割

光学分取用カラムを用いて、実施例 31 で製造した化合物を光学分割し、保持時間が 29.8 分の化合物を 21mg (>97% e.e)、保持時間が 34.5 分の化合物を 21mg (>98% e.e) 得た。分取条件および精製方法を以下に示す。

カラム: CHIRALCEL OD (10mm I.D. x 250mm)

溶離液: 0.1% TFA n-Hexane/ 0.1% TFA iPrOH = 70/30

流速: 2mL/min

カラムの温度: 40 °C

注入量: 200 μL (ONO-RS-524-L02 (45mg) を iPrOH (6mL) に溶解した溶液)

注入回数: 30 回

集めたフラクションの精製方法: TFA の除去のため、集めたフラクションにトリエチルアミン (5 mL) を加え、減圧下で濃縮した。残渣に酢酸エチルおよび水を加え、抽出した。

抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、目的物の光学活性体を得た。

光学純度は下記の分析条件で決定した。

カラム: CHIRALCEL OD (0.46mm I.D. x 250mm)

溶離液: 0.1% TFA n-Hexane/ 0.1% TFA iPrOH = 70/30

流速: 0.5mL/min

カラムの温度: 40 °C

注入量: 1 μL (化合物 (1mg) を iPrOH (1mL) に溶解した溶液)

実施例 51: 4-(3-カルボキシプロピル)-8-{[2-メチル-4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを 2-カルボン酸

実施例 46 で製造した化合物で製造した化合物の代わりに実施例 28 で製造した化合物、および 4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸の代わりに 2-メチル-4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸を用いて、実施例 47 → 実施例 3 → 実施例 4 → 実施例 25 と同様の操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.41 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.78, 2.26, 2.39, 2.59-2.68, 3.18-3.48, 3.96-4.08, 4.91-4.99, 6.56, 6.72-6.83, 7.12-7.29, 7.44, 8.87。

【0257】

一般式 (I) で示される本発明化合物の効果は、以下の実験によって証明された。以下に実験方法を示すが、これに限定されるものではない。

生物学的実施例 1: LTD<sub>4</sub> による細胞内カルシウム上昇に対する作用

cysLT<sub>2</sub> 受容体の発現細胞 (HEK293) を、96穴プレート1穴当たり  $1 \times 10^5$  個ずつ播種し、DMEM (ダルベッコ改変イーグル培地) を用いて、37℃にて5% CO<sub>2</sub> 下で24時間培養した。細胞は、7.5μM Fura2-AM、20mM HEPES (2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸) および2.5mM プロベネシドを含む培地中、37℃で約30分間インキュベーションした。Fura2-AMを取り込ませた細胞はアッセイバッファー (20mM HEPESを含むハanks緩衝液) で一回洗浄し、FDSS2000 (浜松ホトニクス) でLTD<sub>4</sub> による細胞内カルシウム流入を測定した。本発明化合物はLTD<sub>4</sub> 刺激180秒前に処置し、100nMのLTD<sub>4</sub> で誘発される反応を90秒間経時的に測定した。本発明化合物の受容体拮抗活性は、LTD<sub>4</sub> 刺激90秒後までの最大値の蛍光強度で評価し、各化合物について50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。

#### 【0258】

その結果、一般式 (I) で示される化合物は、10μM以下のIC<sub>50</sub> 値で、細胞内カルシウム流入を抑制した。

#### 生物学の実施例2: LTC<sub>4</sub> によるモルモット気管筋収縮に対する作用

本実験は1群4例とし、ハートレイ系雄性モルモット (日本チャールスリバー) を用いた。モルモットは頸動脈により放血致死させ、直ちに気管を摘出した。摘出した気管はカミソリでジグザクに押し切り、幅3mmの気管筋標本を作製した。標本は37℃に保温し、混合ガス (95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>) を通気したタイロッド溶液 (NaCl 137mM、KCl 2.68mM、MgCl<sub>2</sub> 1.05mM、CaCl<sub>2</sub> 1.80mM、NaHCO<sub>3</sub> 11.9mM、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.417mMおよびグルコース 5.55mM) の入ったマグヌス管 (内容量10mL) に懸垂した。気管筋は1gの張力負荷を与え、15分毎に3回タイロッド溶液で洗浄した。標本の緊張が安定した後、LTC<sub>4</sub> 誘発前にセリンホウ酸複合体およびシステインを最終濃度が45および3mMになる様に処置した。LTC<sub>4</sub> により誘発される気管筋の収縮反応は、等尺性張力の変化はアイソメトリックトランスデューサーを介してひずみ圧力用アンプで測定し、その平均出力をレコーダ上に記録した。本発明化合物はLTC<sub>4</sub> 誘発15分前に処置し、LTC<sub>4</sub> による張力の経時変化を観察した。気管筋の収縮率はアセチルコリン最終濃度1mMで得られた最大収縮反応から求め、LTC<sub>4</sub> の各濃度における気道収縮率を算出した。本発明化合物のLT拮抗作用はシールド (Shield) プロット分析でpA<sub>2</sub> 値を算出した。

#### 【0259】

その結果、一般式 (I) で示される化合物は、6以上のpA<sub>2</sub> 値で、モルモット気管筋の収縮を有意に抑制した。

#### 生物学の実施例3: OVAによる内因性LT関与のモルモット気管筋収縮に対する作用

モルモットに卵白アルブミン (OVA) 1mgと百日咳死菌  $5 \times 10^9$  を含む生理食塩液0.5mLを腹腔内投与し、能動感作した。感作2-3週間後、モルモットをペントバルビタールナトリウム (75mg/kg, i. p.) にて麻酔し、切開して気管にポリエチレン細管を挿入した。本発明化合物およびOVAを投与するために、頸静脈にカテーテルを挿入した。気管に挿入したカニユーレの片側は定量式人工呼吸装置に接続し、換気量5mL、換気回数70回/分で人工呼吸した。気道収縮反応はOVAを静脈内投与することにより誘発し、コンツェットレスラー (Konzett & Rossler) 法により、気道抵抗を測定した。なお、シクロオキシゲナーゼ代謝産物およびヒスタミンの関与を除くため、インドメタシン (5mg/kg/mL) およびピリラミン (1mg/kg/mL) をそれぞれOVA誘発3および1分前に静脈内投与した。気道収縮反応はOVA誘発20分後まで測定し、気管を完全に閉塞して得られる最大通気圧を100%として、経時的に気道収縮率を算出した。

#### 【0260】

その結果、一般式 (I) で示される化合物は、呼吸器疾患、特に気管支喘息の治療剤として有用であることが示された。

[製剤例]

本発明の実施に用いられうる製剤例を以下に示す。

#### 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

- ・ 4- (3-カルボキシプロパノイル) - 8- ( (4- (4-フェニルブトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸 (100 g) ;
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) (20 g) ;
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) (10 g) ;
- ・ 微結晶セルロース (870 g)。

#### 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- ・ 4- (3-カルボキシプロパノイル) - 8- ( (4- (4-フェニルブトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-カルボン酸 (200 g) ;
- ・ マンニトール (2 kg) ;
- ・ 蒸留水 (50 L)。

#### 【産業上の利用可能性】

##### 【0261】

一般式 (I) で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、cysLT<sub>2</sub> 受容体に拮抗するため、例えば、気道収縮抑制剤、炎症細胞 (例えば、好酸球、好中球、リンパ球、好塩基球等) の浸潤抑制剤、粘液分泌抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤として有用である。また、本発明の一般式 (I) で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、cysLT<sub>2</sub> 受容体に関与する疾患、例えば、呼吸器疾患 (例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、肺炎 (例えば、間質性肺炎など)、重症急性呼吸器症候群 (SARS)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎 (例えば、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎など) 等) の予防および/または治療剤や去痰剤、鎮咳剤として有用である。また、本発明の一般式 (I) で示される化合物、その薬学的に許容される塩、もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、呼吸器機能改善剤としても有用である。

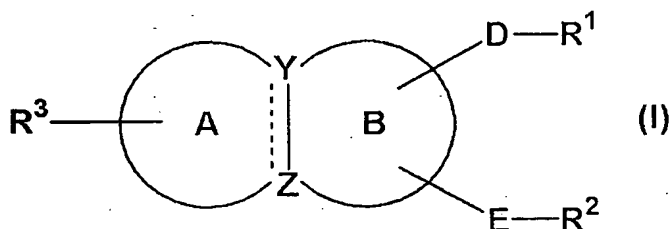
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 現在上市されているLT受容体拮抗剤よりも高い有効性が期待できる呼吸器疾患治療剤が求められている。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



で示される化合物は、cysLT<sub>2</sub> 受容体に拮抗するため、例えば、呼吸器疾患（例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、肺炎（例えば、間質性肺炎など）、重症急性呼吸器症候群（SARS）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎（例えば、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎など）等）の予防および／または治療剤や去痰剤、鎮咳剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-369547
受付番号	50301796437
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年10月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年10月29日

特願 2003-369547

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日  
[変更理由]

1990年 9月 2日

新規登録

住 所  
氏 名

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号  
小野薬品工業株式会社